

Zur Frage der Eigenständigkeit der
Haemorrhagischen Proktitis
– vergleichende klinische und
histologische Untersuchungen

vorgelegt von

Rudolf Staudacher

Freising

~~1983~~

1984

Duss
München

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses

Landshut

Vorstand: Prof. Dr. K. L. Heilmann

Titel der Arbeit

Zur Frage der Eigenständigkeit der

Haemorrhagischen Proktitis

vergleichende klinische und histologische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Staudacher Rudolf

aus

Freising

Jahr

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.K.L.Heilmann

Mitberichterstatter: Prof.Dr.M.Eder

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.Juni 1984

An dieser Stelle möchte ich sehr herzlich danken

Herrn Prof.Dr.Heilmann für die Bereitstellung des Themas und für seine liebenswerte, stets hilfsbereite Art, Fragen und Probleme der Arbeit lösen zu helfen.

Frau Dr Geile, an deren Praxis ich teilnehmen durfte und aus deren Kartei die klinischen Daten erhoben werden konnten.

Herrn Dr. Neumann vom Städt. Krankenhaus Landshut, der mir bei statistischen Berechnungen große Hilfe geleistet hat.

GLIEDERUNG

I. Problemstellung

1. Begriff Colitis ulcerosa (C.u.)
2. Geschichte, Ätiologie, Morphologie, Klinik
3. Problematik: Haemorrhagische Proktitis eine Unterform
der C.u. oder eine eigenständige Erkrankung

II. Methodik

1. Patientengut
 - a) Auswahl
 - b) Gruppenbildung
 - C.u.
 - Haemorrhagische Proktitis
 - normale Schleimhaut
2. Fragebogen
 - a) Ergänzung
 - b) Berücksichtigung neuer Aspekte
3. Histologie
 - Kriterienkatalog

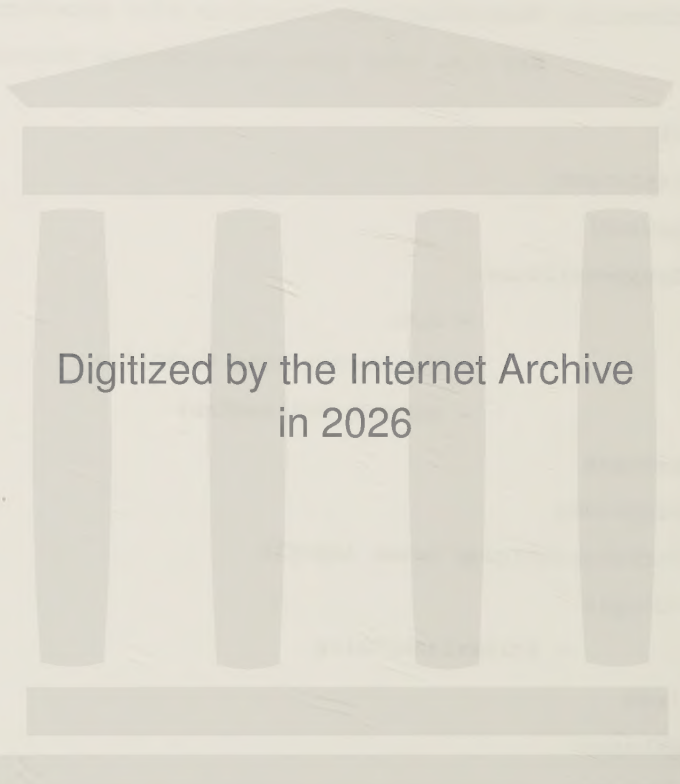
III. Ergebnisse

1. Fragebogen
2. Histologie

IV. Diskussion

Summary

Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Problemstellung

I.1. Begriff: Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa (C.u.) wird definiert (Kühn und Nägele, 15) als eine akute oder chronische Entzündung des Colons unbekannter Ätiologie, die unterschiedlich weitreichende Abschnitte, nicht selten das gesamte Colon einschließlich des Rektums, ergreift, zu ausgedehnten Ulcerationen der Schleimhaut führen kann und mit mehr oder weniger schweren Auswirkungen auf den Gesamtorganismus einhergeht.

Als die beiden Forscher diese Erkrankung in der Weise zu umschreiben versuchten, konnten sie auf eine bereits damals (1967), nahezu unüberschaubare Veröffentlichungsflut zu diesem Thema zurückgreifen.

I.2. Geschichte

Die C.u. ist schon lange bekannt, denn es finden sich Anzeichen, daß bereits Aretäus (300 n. Chr.) und Soranus (170 n. Chr.), später Morgagni, Cruveillier und 1688 Sydenham eine, als blutige Diarrhoe bezeichnete Erkrankung beschrieben haben. (Zit. n. 14)

In Europa veröffentlichte Sir Samuel Wilks 1875 die ersten pathologisch-anatomisch belegten Befunde und grenzte damit die C.u. als eigenständiges Krankheitsbild von den infektiösen Formen entzündlicher Darmkrankheiten ab.

In Amerika leitete Bagen (1924) die neuere Forschung ein. In Deutschland benutzte zwar Boas bereits 1903 den Namen ulceröse Colitis; im Gegensatz zu den englischen und amerikanischen Forschern, die bis heute eine Fülle von Arbeiten lieferten, blieb hierzulande die Forschung in den Ansätzen stecken.

Wie bei einem Syndrom, dessen kausale Pathogenese immer noch unbekannt ist, nicht anders zu erwarten, stürzten sich die Forscher von einem Synonym in das andere (Colitis gravis, Rectocolitis haemorrhagica, idiopath. oder unspezifische Colitis u. a. m.) und ergänzten diese durch immer neue ätiologische Theorien:

Bakterien

Zunächst glaubte man, daß die Krankheit durch Bakterien verursacht wird; zumal beobachtet wurde, daß ein Drittel

der Patienten, die an Ruhr litten, im Rektoskop einen Übergang von der akuten bazillären Dysenterie in ein chronisches, von der C.u. nicht unterscheidendes, Stadium zeigten. Neben den Shigellen konnte aber auch für Salmonelleninfektionen gezeigt werden, daß sie für die C.u. keine ätiologische Bedeutung besitzen (Saphka und Winter, 1957). Auch die grampositiven Diplokokken, Streptokokken und andere Darmbakterien wurden untersucht; mehr als die Bedeutung eines sekundären oder kontributiven Faktors konnte für sie nie bestätigt oder nachvollzogen werden. Nie gelang es bisher die Koch'schen Regeln zu erfüllen und einen spezifischen Organismus zu isolieren und die Erkrankung experimentell zu produzieren (11).

Viren

Früh wurde auch die Bedeutung von Viren untersucht. Bisher war es jedoch nicht möglich, beständig irgendein einfaches Virus vom Gewebe einer C.u. zu identifizieren oder zu klassifizieren. Zieht man Bilanz, so sieht man, daß einige Forscher das Vorhandensein von cytopathische Effekte verursachendem Agentien beschreiben. Es bleiben aber beträchtliche kontroverse Ansichten über die Spezifität dieser Funde und ob die cytopathischen Effekte tatsächlich durch Viren verursacht sind (22).

Immunologische Faktoren

Einen breiten Rahmen füllen die Untersuchungen über immunologische Faktoren aus.

Man erkannte, daß die C.u. überzufällig häufig mit Erkrankungen auftritt, für die Autoimmunreaktionen vermutet werden, So treten Polyarthritits, Thyreoditis, Erythema nodosum und Uveitis bei C.u. gehäuft auf; einen akuten viszerale Lupus erythematoses kann sie begleiten. Auch Atopien findet man häufig.

So entstand in den sechziger Jahren die Hypothese, daß die C.u. eine autoimmunologische Unregelmäßigkeit sei, in der Antikörper, die als Antwort auf Coliforme Bakterienantigene gebildet wurden, gegen die intestinalen Epithelzellen reagieren.

Lagercrantz und Mitarbeiter (14) fanden humorale Antikörper gegen Antigenstrukturen von E. coli. Diese Antikörper zeigten Kreuzreaktionen mit Extrakten aus fetalem Colongewebe.

Unter anderem ergab sich daraus ein interessanter Aspekt: Die enge Antigenverwandtschaft zwischen Colonprotein und Bestandteilen symbiontischer Darmbakterien verhindert im allgemeinen eine Immunreaktion gegen Darmbakterien. Wird diese Toleranz durchbrochen, dann richtet sich die immunologische Abwehr nicht nur gegen die Bakterien, sondern auch gegen das eigene Colongewebe (14).

Das et. al. berichten 1978 dann sogar von der Isolierung und Charakterisierung eines spezifischen, an Colongewebe gebundenen Antikörper vom IgG-Typ, der nicht mit E. coli-Antigen kreuzreagiert (22). Leider handelt es sich bei den zirkulierenden Anticolon-Antikörpern um extrem unspezifische Antikörper, deren Titer keine klare Korrelation mit der Aktivität, Dauer oder Ausbreitung der zugrundeliegenden Krankheit bringt.

So konnten mit den Anticolon-Antikörpern weder in vivo noch in vitro signifikante zytopathogenetische Effekte erzeugt werden (22).

Auch die Antikörper-vermittelte Sofortreaktion vom Typ I (nach Gell und Coombs) soll eine Rolle in der Pathogenese der entzündlichen Darmerkrankungen, zu denen die C.u. zählt, spielen.

Die Abwehr wird von Antikörpern der IgE-Klasse getragen, die eine Degranulation von Mastzellen, die auch in der Darmwand sitzen, verursachen. Immunfluoreszenz-Untersuchungen der IgE-enthaltenden Immunocyten der Darmwand brachten widersprüchliche Ergebnisse (IgE-enthaltende Zellen erhöht, normal, erniedrigt). Obwohl Übereinstimmung darin besteht, daß die Zahlen bei C.u. ansteigen, erscheint es spekulativ, der Sofortreaktion eine primäre pathogenetische Rolle zuzuschreiben (22).

Untersuchungen über die T-zell-gebundene Abwehr brachten ebenfalls keine durchschlagenden Ergebnisse. Es konnte zwar immer wieder gezeigt werden, daß Patienten mit C.u. zirkulierende T-Lymphozyten, die durch eine Vielzahl von Colon- und bakteriellen Antigenen angeregt wurden, haben; Patienten ohne Colitis besitzen diese immunfluoreszenzisch und funktionell identifizierten T-Zellen aber auch (22).

Es konnte noch nicht bewiesen werden, daß intestinale T-Zellen erhöhte Cytotoxizität gegen die intestinalen oder an-

dere Zelllinien erzielten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Krankheitsverlauf möglicherweise eine veränderte Immunlage beim Kranken induziert und die entzündliche Reaktion teilweise sogar über Immuneffektoren vermittelt wird. Jede primäre pathogenetische Rolle immunologischer Faktoren bleibt aber unbewiesen (22).

Psychosomatische Aspekte

Murray erhob bereits 1930 an zwölf C.u.-Patienten folgende Befunde: 1. zeitliche Beziehung zwischen Krankheitsausbruch

und Konfliktsituation

2. Infantilität der Persönlichkeitsstruktur sowie Ängste

3. starke emotionale Bindungen an mütterl. Beziehungsfiguren (Zit. n. 14)

Dieser Arbeit folgte eine Unzahl bejahender, negierender, zum Teil konträrer Meinungen, so daß es nicht verwundert, wenn diese Berichte als Anekdoten und unkontrollierte Studien abqualifiziert werden (22).

Diese Studien krankten meist an dem Vorurteil, daß die C.u. eine "psychogene Erkrankung" und den Colitis-Patienten daher auch eine besonders auffällige Psychopathologie nachzuweisen sei. Daß dies nicht der Fall ist, konnten gute Studien mit psychologisch spezifischen Methoden nachweisen. Dabei konnte eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur des C.u.-Patienten herausgearbeitet werden.

Nach Engel (7) findet man bei diesen Patienten viele Charaktereigenschaften, die unter den Begriff Zwanghaftigkeit fallen:

- Ordentlichkeit, Pünktlichkeit, Gewissenhaftigkeit, Unentschlossenheit, Hartnäckigkeit und Überanpassung.

Die Patienten sind verhalten im Gefühlsausdruck, oft überintellektualisiert, extrem feinfühlig und sehr verletzlich. Sie zeigen häufig eine gestärkte psychosexuelle Entwicklung. Ihr Interesse an Sexualität und sexuelle Aktivität ist in der Regel gering; außerdem sind sie prüde in Bezug auf Körperkontakt, Sekretionen und Gerüche. Sie baden übermäßig und verwenden Desodorantien, weil sie meinen, sie riechen schlecht oder seien schmutzig; verwenden diese Sorgen aber gleichzeitig als Rationalisierungsmechanismen, um körperlichen Kontakt zu vermeiden.

Bedauerlicherweise bleibt in diesen fundierten Studien die

Möglichkeit ungeprüft, ob diese Verhaltensstörungen der Patienten sekundäre Krankheitsfolgen sein könnten. Eine schwere Erkrankung mit so lästigen Beschwerden läßt sicher die Psyche auch eines normal veranlagten Patienten nicht unberührt.

Bei den Beschwerden stellte Engel (7) fest, daß die allerersten Abweichungen von der normalen Darmtätigkeit, zum Beispiel rektale Blutungen, Tage und Wochen vor dem ersten Durchfall auftreten können. Die Symptome einer Colitis setzen aber, nach einer psychisch belastenden Situation, bereits nach Stunden ein.

Als Hauptkategorien dieser psychisch-streßbedeutender Erlebnisse zählt er auf (7):

1. wirkliche, fantasierte oder drohende Unterbrechung einer Schlüsselbeziehung
2. Forderung einer Leistung, die zu erbringen der Patient sich unfähig fühlt
3. überwältigende Bedrohung oder Mißbilligung durch eine elterliche Person

Die Patienten äußern sich zu diesen Situationen in Ausdrücken wie "überwältigt", "hilflos", "zu viel".

Lassen sie sich nicht in diese Hilflosigkeit fallen, sondern reagieren gegen sich und andere aggressiv, so neigen sie eher zur Entwicklung von Kopfschmerzen, also zur Aktivierung der Colitis (Engel 1956)

Obwohl statistisch nicht gut gesichert, scheint es so, als ob die Colitis-Opfer mehr gesellschaftlich höheren, als niedrigen und intellektuell wenig begüterten Schichten angehören (1)..

Diätfaktoren

Über Diätfaktoren in der Ätiologie der Colitis ulcerosa wurde viel gemutmaßt (22):

Die Kuhmilch wurde bereits 1942 von Anderson als pathologischer Faktor angesehen.

Truelove stürzte 1961 diese Theorie, als er zeigte, daß Remissionen und Exacerbationen von Symptomen mit dem Entzug bzw. der Wiedereinführung von Milch in die Ernährung colitis-kranker Patienten zusammenhängen (24).

Er berichtet von fünf Fällen, die in einer symptomfreien Remissionsphase, Milch bzw. -produkte zu sich nahmen und kurz darauf in eine floride Colitis-Phase kamen. Diese war

mit Corticoiden nur schwer zu beherrschen und erst der Entzug von Milchprodukten brachte eine neuerliche Remission. Die Tatsache, daß nicht nur der Entzug allein eine Besserung brachte zeigt, daß noch andere Faktoren mitwirken müssen. Wieweit fünf Patienten mit sechs Fällen repräsentativ oder gar signifikant sind, sei dahingestellt. Sicher ist, wie spätere Untersuchungen zeigten, daß eine konzentrierte Zufuhr von Milch und -produkten die Krankheitssymptome verstärken kann.

Möglicherweise hängt diese Tatsache auch mit einer Laktose-Intoleranz zusammen; denn Cady e. al (4) berichten von einem gehäuften Laktase-Mangel bei C.u.

Möglicherweise sind es erhöhte Milchprotein-Antikörper die Truelove und Wright bei Colitis-Patienten beobachteten.

Da aber keine Korrelation zwischen Milch-Antikörper-Titer und einer klinischen Veränderung bei Milchausschluß herzustellen war (12), darf man schließen, daß Milch-Antikörper für die Ätiologie der C.u. ohne Bedeutung sind.

Truelove widerspricht in dieser Arbeit seinen früheren Ergebnissen. Er findet keinen Unterschied zwischen den Seren von C.u.-Patienten und gesunden kontrollpersonen. Die Seren wurden auf Antikörper gegen die Milchproteine kasein, α -Lactalbumin und β -Lactoglobulin getestet.

Fand er erhöhten Titer bei Colitis-Patienten und verglich sie mit der Ausdehnung, der Schwere der Erkrankung und der Corticostkroidtherapie, konnte er keine Korrelation feststellen.

Da die Milchprotein-Allergie sicherlich kein ätiologischer Faktor ist, muß die klinische Besserung der C.u. bei milchfreier Diät auf anderen, als immunologischen Faktoren, basieren.

Weitere Spekulationen über ätiologische Diätfaktoren betreffen den abnehmenden Faserstoffgehalt unserer Nahrung und die übermäßige Verbreitung raffinierten Zuckers, der einem Großteil unserer Lebensmittel, offen und versteckt, beigegeben wird.

Interessant auch der Verdacht, die Kontamination mit Schwermetallen spiele eine Rolle in der Genese der entzündlichen Darmerkrankungen.

Bisher nicht ausreichend erforscht ist das Eßverhalten. Ernährungswissenschaftler fordern schon lange sechs kleine, anstatt

zwei bis drei üppige Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Die Belastung für den Magen-Darm-Trakt ist geringer, der Aufschluß der Nahrung und die Verträglichkeit viel besser.

Nicht ohne Auswirkung auf den Darm bleibt die Zubereitungsform (roh, gekocht) und die Würze. So schlagen z.B. Paprika oder Peperoni manchen Leuten auf den Darm; andere "büßern" für Alkoholgenuß mit Juckreiz und Durchfällen (vor allem bei Bier). Ein Übermaß an Essen und Trinken führt oft zu Auswirkungen auf das Körpergewicht. Korelitz(13) will beobachtet haben, daß Übergewicht dem Verlauf einer C.u. schadet, im Gegensatz zum M. Crohn, bei dem Übergewicht manchmal ein prognostisch gutes Zeichen ist.

Andere Theorien

Die klinischen und pathologischen Ähnlichkeiten zwischen entzündlichen und ischämischen Darmerkrankungen lassen daran denken, daß gerade bei älteren Patienten vasculäre Insuffizienzen eine vermittelnde pathogenetische Rolle spielen könnten.

Die ansteigende Prostaglandin-E-Produktion bei florider C.u. mit Abfall in der Remissionsphase erklärt möglicherweise den therapeutischen Effekt von Sulphasalazinen. Diese behindern in vitro die Prostaglandin-E-Synthese.

Wieweit regelmäßiger Suppositoriengebrauch die Analschleimhaut schädigt und das Bild einer C.u. oder Haemorrhagischen Proktitis nachahmt, ist nicht geklärt. Bekannt ist aber von Indometacin und ähnlichen Antiphlogistica die Schädigung der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts, ebenso wie von Acidum acetylosalicilium, das in Form von Suppositorien eine Haemorrhagische Proktitis hervorrufen kann (17).

Regelmäßiger Gebrauch von Seife oder Sprays führt über den Mechanismus der Entfettung zu spröder, atrophischer und damit verletzlicher Haut.

Abschließend kann gesagt werden, daß es zur Zeit keine ätiologische Theorie gibt, die die C.u. ausreichend erklären würde.

Klinik

Die C.u. ist ein klinisches Syndrom, gekennzeichnet durch schmerzhafte Diarrhoen mit Abgang von Blut und Schleim, schubweisen Verlauf und möglichen Begleiterkrankungen.

Man unterscheidet drei Hauptverlaufsformen (2):

- Die akute, fulminante Colitis
- Die chronisch-intermittierende Colitis
- Die chronisch-progrediente Colitis

Bei akuter Verlaufsform finden sich schleimig-eitrige Durchfälle, Gewichtsabnahme, Anämie, Fieber, Appetitlosigkeit, Tenesmen und Pulsbeschleunigung. Das periphere Blutbild zeigt eine starke Leukozytose mit Linksverschiebung; die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist massiv beschleunigt. Bei chronischem Verlauf treten die klinischen Erscheinungen in den Hintergrund. Zufällig rektoskopisch diagnostiziert, ist man überrascht über die Diskrepanz zwischen schweren colitischen Veränderungen und den geringen Beschwerden des Patienten (2).

Makroskopische Morphologie

Makroskopisch (Rektoskop, Coloskop) findet man in der akuten Phase die klassischen Zeichen der Entzündung wie Hyperämie mit Schleimhautrötung, verstärkte kapillarpermeabilität mit Ausbildung eines Schleimhautödems sowie Blutungen (19). Das außerordentlich vulnerable Granulationsgewebe blutet bei geringster Berührung. Daneben sind in späteren Phasen Erosionen und Ulcerationen, eventuell Pseudopolypen zu sehen.

Histologie

Ein pathognomisches histologisches Korrelat für die Colitis ulcerosa fehlt. Die Biopsiediagnose ist nur ein Mosaikstein zu den anderen klinischen Befunden.

In der Frühphase der Colitis beobachtet man in der Lamina propria eine Entzündungsreaktion, die vor allem von Plasmazellen, lymphoiden Zellen und eosinophilen Granulozyten getragen wird.

Es folgt im weiteren Verlauf eine Abflachung der Epithelien und eine Verminderung der Becherzellen.

Diese Verminderung ihrer Zahl zählt zu den typischen Frühveränderungen. In diesem Stadium sind die Krypten noch erhalten und höchstens die dichte, auf die Schleimhaut begrenzte Infiltration erweckt den Verdacht auf das Vorliegen einer C.u. (19).

Die Eosinophilie ist ein weiteres wichtiges Kriterium. Oehlert (19) findet bei Untersuchungen an 90 Biopsiepräparaten in 98,9% eine Granulozyteninfiltration mit

reichlich eosinophilen Granulozyten und ist besonders beeindruckt von der massiven Beteiligung dieser Zellen in der floriden Phase der C.u.

Heatley und James (9) glauben aufgrund unterschiedlicher Eosinophilenzahl den Verlauf einer Proktocolitis vorher-sagen zu können.

In ihrer Untersuchung, in der 50 Patienten durchschnittlich 70 Monate lang verfolgt und die histologischen Erscheinungsbilder mit dem klinischen Verlauf verglichen wurden, fanden sie, daß Patienten mit relativ gutartiger Erkrankung, die auf die Behandlung ansprach, eine erhöhte Eosinophilenzahl in der Mukosa aufwiesen.

Patienten mit aggressiver, nicht auf die Behandlung ansprechender Erkrankung, hatten signifikant weniger eosinophile Granulozyten.

Wird die Erkrankung chronisch, kommt es zu einem Schleimhautumbau, dessen kennzeichen fast vollkommen becherzell-freie Krypten sind.

Ist die Krankheit soweit fortgeschritten, haben oft angesammelte polynukleäre Leukozyten das Stützgerüst der bindegewebigen Epithelscheiden durchwandert und sich in den Krypten angesammelt (14).

Von den so gebildeten Kryptenabszessen, die hier häufiger wie bei allen anderen Darmerkrankungen auftreten, schreitet die Zerstörung der Dickdarmschleimhaut weiter fort.

Durch Druck wird das Kryptenepithel atrophisch oder sogar nekrotisch. Der Ausdruck für eine Epithelschädigung ist das Auftreten von Erosionen. Brechen die Abszesse nach außen durch, spricht man von Kryptenulcerationen.

I.3! Problematik

Die Proktitis als Erscheinungsform der C.u.

Schon in den fünfziger Jahren war bekannt, daß bei der C.u. zu über 90 % das Rektum mitbefallen war (23,11).

Eine vielfach vertretene Theorie besagt, daß die Colitis im Rektum ihren Ursprung nimmt und sich von dort oralwärts ausbreitet. Deshalb spricht z.B. Maratka in einer zusammenfassenden Arbeit von einer Proktocolitis (17).

Weiter differenziert eine englische Forschergruppe unter Lennard - Jones. Sie sprechen davon, daß die idiopathische Proktitis (Synonyme: Ulcerative Proktitis, Haemorrhagische

Proktitis, u.a.) und die Idiopathische Proktocolitis zwei Erscheinungsbilder ein und derselben Krankheit sind. (16). In einer prospektiven Studie, die sich über 10 Jahre erstreckte, faßt er Daten von 100 Personen zusammen, die an Idiopathischer Proktitis erkrankt waren. Er untersucht unter anderem das Alter bei Erkrankungsbeginn, eine familiäre Disposition, die Symptome, die makroskopischen Erscheinungen der verschiedenen Erkrankungsstadien, die Verlaufsaussichten und die pathologischen Erscheinungsbilder, wie sie sich in rektalen Schleimhautbiopsien zeigen.

Seine Meinung, daß die Idiopathische Proktitis eine lokalisierte C.u. sei, begründet er mit dem Befallsalter, dem Geschlechterbefall (weiblich häufiger als männlich), der Familiendisposition und den Symptomen. Zudem weist er auf die nicht unterscheidbaren coloskopischen Erscheinungsbilder hin.

Einen Schritt weiter geht Jarrett H. Folley (8), der die ulcerative Proktitis als eigenständige Variante der diffusen C.u. beschreibt.

Was Lennard - Jones als Beweismaterial anführt, wird von ihm schlichtweg integriert und akzeptiert.

Die scharfe, endoskopisch nachweisbare Entzündungsbegrenzung der Proktitis ist ihm Argument genug, diese als Krankheitseinheit hinzustellen. Ergänzend verweist er noch auf die zwar einer C.u. ähnlichen, aber viel milder verlaufenden Remissionen und Exacerbationen. Auch die Fernkomplikationen der Colitis wie Uveitis, Arthritis und Pyoderma gangraenosum werden nicht gesehen; maligne Entartung ist weder beim befallenen Rektum noch im restlichen Colon bekannt. Als wichtigste Tatsache betont er, daß die Haemorrhagische proktitis nicht notwendigerweise Ausgangspunkt einer diffusen Colitis ist.

Einen anderen Aspekt erwähnt Oehlert in seinem Buch (19). Aufgrund eines von ihm und anderen Autoren beobachteten zweiphasigen Erkrankungsgipfel zitiert er Evans und Acheson, die der Meinung sind, daß es sich bei der C.u. in den verschiedenen Altersstufen um verschiedene Krankheitsektitäten handeln könnte. Da er und andere Autoren (Beck, Dischler, Helms u.a.) in den höheren Altersklassen vorwiegend die auf den untersten Rektumabschnitt begrenzte, Proktitis haemorrh-

hagica beobachteten, vermutet er, daß der zweite Altersgipfel der Erkrankung vorallem dieser Sonderform, der auf die distalen Anteile des Enddarms lokalisierten C.u., zuzuschreiben ist.

Interessant auch, was Korelitz in seinem Bericht zur Therapie entzündlicher Darmerkrankungen beschrieben hat (13). Er meint, daß man die Behandlung der Ulcerativen Proktitis gesondert betrachten muß, weil diese Krankheit, die wahrscheinlich mit der C.u. verwandt ist, sich doch unterschiedlich davon verhält. Zunächst bleibt diese Erkrankung in 90 % der Fälle lokalisiert, des weiteren hat er die Erfahrung gemacht, daß sich die Proktitis - Patienten in zwei Gruppen aufspalten lassen:

- eine, die besser auf oral verabreichtes Sulphasalazine,
- die andere, die besser auf Steroid-Suppositorien reagiert.

Wahrscheinlich deckt sich diese Beobachtung mit einer weiteren Variante im Verwirrspiel von Synonymen und Theorien, die eine niederländische Forschergruppe publizierte (21): Rosenkrans und Mitarbeiter berichten von 12 Patienten mit isolierter Proktitis mit durchschnittlichem Krankheitsverlauf von sieben Jahren, von denen acht erfolgreich mit Disodium Cromoglycate (DSCG) behandelt wurden.

Sie schließen daraus, daß von der Gruppe der isolierten Proktitiden eine Gruppe, die auf DSCG reagiert, abgetrennt werdenkann: die "Allergische Proktitis".

Die isolierte ulcerative Proktitis definieren sie, wie andere Autoren, als entzündlichen Prozess, ohne spezifische Ursache, der sich endoskopisch nur durch eine klare proximale Begrenzung von der C.u. unterscheidet.

Sie finden, daß im Gegensatz zu Patienten mit C.u. oder M. Crohn, Leute mit isolierter Proktitis eine erhöhte Zahl von IgE-haltigen Zellen in der Rektumschleimhaut haben. Vielleicht ist diese 1980 veröffentlichte Untersuchung als Bestätigung einer fünf Jahre zuvor erschienenen Arbeit von Heatley et al (10) aufzufassen.

Die Forscher testeten damals den Effekt von Natrium Cromoglycat in der Behandlung chronisch aktiver Proktitiden. DSCG ist ein klinisch erprobtes Mittel zur Behandlung allergischen Bronchialasthmas und soll die Degranulation der Mastzellen in der Bronchialschleimhaut unterdrücken. Da zu

dieser Zeit die Diskussion um die pathogenetische Funktion IgE-enthaltender Zellen der Darmwand im Gange war, lag es nahe, DSCG auch bei Proktitiden einzusetzen. Sie untersuchten 30 Patienten mit einem Doppelblind - Überkreuzungsversuch, wovon 14 auf die Behandlung ansprachen. Daß diese auch eine erhöhte Eosinophilenzahl in Darmbiopsien aufwiesen, wurde von ihnen als Unterstützung der Hypothese einer allergischen Pathogenese aufgefaßt. Diese Ergebnisse konnten bis 1980 nicht nachvollzogen werden (22, S. 234).

Trotz vieler Versuche eine treffende krankheitsbezeichnung zu ersinnen, bleibt die Tendenz, eine Haemorrhagische Proktitis, egal ob als eigenständige Erkrankung oder als Sonderform einer C.u. betrachtet, von der ausgeprägten Colitis ulcerosa zu unterscheiden.

Der notwendigerweise folgende Schritt ist, die Haemorrhagische Proktitis als Krankheitseinheit aufzufassen und sie der anderen Krankheit C.u. gegenüberzustellen. Dieser Versuch soll hiermit dokumentiert werden.

II. Methodik

Der Versuch, Krankheitseinheiten nur nach morphologischen Kriterien der pathologischen Anatomie und Histologie einzuteilen, ist oft nicht möglich oder zumindest unbefriedigend, wie die Forschung der letzten Jahre bewiesen hat. Aus diesem Grunde wurde die Methodik breitgefächert angelegt, um von mehreren Ausgangspunkten eine Synthese zu erreichen.

II.1. Patienten

Das Patientengut an dem die Untersuchungen durchgeführt wurden, stammt aus der Praxis einer niedergelassenen Chirurgin, die sich auf Proktologie und Endoskopie spezialisiert hat.

a) Auswahl

Dies bedingt eine gewisse Vorauswahl:

- es sind mehr Frauen als Männer im Patientengut und damit ein Untersuchungsmaterial
- es fehlen die schwerwiegend akut verlaufende C.u.-Fälle, da diese sofort in stationäre Behandlung überwiesen wurden
- es findet sich eine relativ große Zahl von Haemorrhagischen

Proktitiden im Vergleich zu einer relativ kleinen Zahl von leicht - bis - mittelschwer verlaufenden C.u.-Fällen Sämtliche Patienten wurden proktoskopiert, rektoskopiert und einer Stuhlprobe zum Ausschluß einer bakteriellen oder parasitären Infektion unterzogen. Der makroskopische Befund wurde in einer Karteikarte dokumentiert; bei Verdacht auf ein entzündliches Geschehen oder anderweitig veränderter Schleimhaut wurde mit einer Zange probeexcidiert und die Biopsie in neutralem 4 %igem Formalin fixiert. Wurde dabei eine Haemorrhagische Proktitis bzw. C.u. gesichert, unterzog man die Patienten in der weiteren Behandlung einer hohen Coloskopie, bei der Stufenbiopsien aus Coecum, Colon ascendens, C. transversum, C. descendens und C. sigmoideum entnommen wurden, um die Ausdehnung der Erkrankung zu überblicken.

b) Gruppenbildung

Durch dieses diagnostische Procedere konnten drei Gruppen unterteilt werden:

- Patienten mit C.u., die eine entzündete Schleimhaut über das Rektum hinaus aufwiesen
- Patienten mit Haemorrhagischer Proktitis, deren Schleimhaut bis maximal zu 12 cm ab Analrand entzündet war und die darüberhinaus eine, durch Biopsie gesicherte, normale Colonschleimhaut besaßen
- = eine Kontrollgruppe, die aus Patienten mit normaler Schleimhaut bestand. Diese Patienten waren aus den verschiedensten Gründen biopsiert worden: im Vordergrund standen akute Analfissuren, bei denen ein M. Crohn ausgeschlossen werden sollte, dazu kommt ein buntes Konglomerat, das von Haemorrhoidalknoten über chronisches Ekzem, perianale Thrombose bis zur Gewürz-Allergie reicht. Alle hatten aber eine makroskopisch und mikroskopisch dokumentierte normale Rektumschleimhaut.

II.2. Fragebogenaktion

Ein weiterer Ausgangspunkt der Untersuchung bestand in der Erstellung eines Fragebogens. In den Karteikarten sind zwar die Krankheitsverläufe dokumentiert, es fehlt aber z.B. die Möglichkeit den sozialen Status oder andere Details wie EB- oder Trinkgewohnheiten festzustellen.

Der Fragebogen bewußt einfach und verständlich abgefaßt, sollte Anhaltspunkte liefern und eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen verstärken.

Die Befragung wurde im Namen der behandelnden Ärztin verschöckelt, um das Arzt - Patienten - Verhältnis nicht zu beeinflussen.

Zunächst ging es bei den Essgewohnheiten darum, wie oft und wie lange sich der Patient Zeit nimmt, eine Mahlzeit zu sich zunehmen.

Die Frage nach der Dauer eines Essens sollte Rückschlüsse auf den Typ zulassen: nervös, hektisch, eilig oder gemütlicher Genießer?

Da scharf gewürzte Speisen ebenso wie Alkoholgenuß am Enddarm Auswirkungen haben können, wurde danach gefragt.

Eventuelle ätiologische Diätfaktoren sollte die erbetene Auflistung häufig gegessener Nahrungsmittel herausbringen.

Da sich Schwermetalle in der Nahrungskette anreichern, wurde gezielt nach Fischgenuß gefragt.

Über den Beruf sollte der soziale Status und die Ausbildung erfaßt werden.

Fragen über die Zufriedenheit mit und die Beanspruchung durch den Beruf sollen mit den beiden anschließenden, Informationen zur Persönlichkeitsstruktur des Patienten bringen.

Abweichungen von der normalen Darmtätigkeit und Beimengungen im Stuhl sind zeitlich oft getrennt. Dies sollte durch die nächsten beiden Fragen erhärtet werden.

Belastungen im privaten und beruflichem Bereich sind oft, wie oben erwähnt, Auslöser einer C.u. Reagiert der Patient ärgerlich und aggressiv sich selbst gegenüber bekommt er manchmal Kopfweh, bleibt aber von einer Colitis verschont. Ist die Colitis manifest und chronisch, interessieren systematische Komplikationen.

Um auszuschließen, daß die Analschleimhaut bereits in größerem Maße vorgeschädigt war, wurde nach einem regelmäßigen Suppositoriengebrauch gefragt; ähnliches wird durch regelmäßigen Seifen- oder Spraygebrauch im After- oder Genitalbereich hervorgerufen.

Die Verträglichkeit von Sulphasalazinen interessiert aus Therapiegründen.

Übergewicht soll den Verlauf einer C.u. negativ beeinflussen.

Fragebogen

I. Eßgewohnheiten

1. Wie oft am Tag essen Sie?
2. Essen Sie jeden Tag mittags und/oder abends warm?
3. Wie lange brauchen Sie für eine Mahlzeit (nebenbei - 5 Min. - 10 Min. oder länger) ?
4. Essen Sie gern scharf gewürzte Speisen (z.B.) ?
5. Trinken Sie zum Essen (Bier, Saft, etc.) ?
6. Bitte schreiben Sie unter die folgenden Stichworte jeweils das Nahrungsmittel, das Sie besonders häufig essen :
 - a) Kohlenhydrate
(z.B. Brot, Nudeln, Reis; mit Zucker gesüßte Speisen und Getränke etc.)
 - b) Eiweiß
(Eier, Milch, Quark, Käse u.ä.)
 - c) Fett
(Butter, Fleisch- und Wurstwaren)
 - d) Vitamine, Minerale und Schlackenstoffe
(Obst, Gemüse, Salate welche ?)
7. Essen Sie gerne Fisch ? Wie oft ?
8. Trinken Sie nie - manchmal - regelmäßig ein Glas Bier?
(Wein, Schnaps etc.)

II. Beruf

1. Welchen Beruf üben Sie aus?
2. Fühlen Sie sich durch diese Tätigkeit ausgefüllt?
Macht sie Ihnen Spaß?
3. Strengt Sie Ihr Beruf sehr an?
4. Würden Sie diesen Beruf ein zweitesmal wählen?
5. Gelingt es Ihnen, so gewissenhaft zu arbeiten, wie Sie es selbst möchten?
6. Ist es Ihnen sehr wichtig pünktlich und genau Vereinbarungen einzuhalten?

III. Beschwerden

1. Wann haben Sie erstmals Abweichungen von der normalen Darmtätigkeit bemerkt (Verstopfung, Durchfall) ?
2. Wann haben Sie erstmals Beimengungen im Stuhl bemerkt (Schleim, Blut) ?
3. Standen die ersten Krankheitszeichen Ihrer Meinung nach

- in Zusammenhang mit einer besonderen Belastung im privaten oder beruflichen Bereich (z.B. Leistungsanforderungen, Verlust einer geliebten Person, Überforderung durch eine Situation) ?
4. Litten Sie nach den krankheitsanzeichen öfter an kopfschmerzen?
 5. Haben Sie Veränderungen in den Gelenken oder am Auge bemerkt? Welche?
 6. Verwenden Sie regelmäßig Zäpfchen?
(z.B. gegen Rheuma, Gelenksbeschwerden, Migräne, Verstopfung, Kopfweg) Welche ?
 7. Welche Mittel verwandten Sie zur täglichen Körperhygiene im After-und Genitalbereich (Wasser - Seife - Intimspray's)
 8. Azulfidine (Colopleon)
 - a) Wie oft am Tag nehmen Sie Azulfidine (Colopleon)
(0 - 1 - 2 - 3 mal) ?
 - b) als Einläufe und/oder oral?
 - c) Bemerken Sie irgendwelche Nebenwirkungen?
(z.B. Übelkeit, Kopfweg, Hautausschlag)
Welche?
 - d) Bemerken Sie Hautveränderungen, wenn Sie in die Sonne kommen? Welche?
 - e) Fühlen Sie sich körperlich fit oder eher müde, abgespannt und antriebslos?
 - f) Seit wann fühlen Sie sich so?
 9. Wieviel unterscheidet sich Ihr Gewicht vom Normalgewicht (= Körpergröße in cm - 100)? +/-
 10. Geben Sie bitte noch Ihr Geburtsdatum und Ihr Geschlecht an: weiblich/männlich

II.3. Histologie

Eine weitere Stütze dieser Studie sind histologische Untersuchungen. Nach den am häufigsten auftretenden und zur Diagnose C.u. führenden Merkmalen, wurde ein Kriterienkatalog (s. Abbildung) entworfen, mit dem sämtliche Biopsien, die von der Rektumschleimhaut der drei Patientengruppen in der Zeit zwischen November 1978 und November 1981 entnommen worden sind, nachuntersucht wurden.

Die Biopsien wurden nach Formalinfixierung in Paraffin eingebettet, in Serie geschnitten und nach H.E. gefärbt.

Zunächst wurden die Krypten bezogen auf eine bestimmte Länge (0,29 μm) Mukosenschleimhaut ausgezählt.

Die Längenbestimmung erfolgt mittels eines Okularmikrometers (Zeiss), dessen ganze Länge zu einem Objektmikrometer in Beziehung gesetzt, für die 25fache Vergrößerung einen Wert von 0,29 μm ergab.

In gleicher Weise wurde die durchschnittliche Höhe von 10 Krypten bei 100facher Vergrößerung festgestellt.

Die Entzündungsanzeichen wurden am Ausmaß der interstitiellen Infiltration, die vor allem Plasmazellen, lymphoiden Zellen und polynukleären Leukozyten getragen wird, festgelegt. Die Lymphfollikel wurden bei 100facher Vergrößerung gezählt und beurteilt.

Die Krypten wurden auf Abszesse, das Kryptenepithel auf Erosionen und Ulcerationen untersucht. Die Zahl der eingelagerten Becherzellen wurde als normal bzw. ein- bis zweimal vermindert oder fehlend taxiert.

Die Eosinophilen wurden mittels eines Okularquadrates, das bei 400facher Vergrößerung eine Kantenlänge von 18,15 μm^2 aufwies ermittelt. Der Objektträgertisch wurde darunter mäanderartig bewegt, so daß an 10 verschiedenen Stellen die eosinophilen Granulozyten ausgezählt und zu einer Gesamtzahl addiert werden konnten.

Als Summe dieser Einzelkriterien wurde abschließend eine Diagnose ermittelt.

Als statistische Methode wurde der Student's-Test für die histologischen Untersuchungen angewandt:

Name Histol.Nr.

geb.

Kriterien:

Zahl der krypten (4x)

Höhe von krypten $\emptyset$

Entzündungszeichen

- 1+ 2+ 3-4

Lymphfollikel

0, 1-2. >3

konfluieren

Erosionen ja

nein

Ulcerationen ja

nein

Kryptenabszesse keine

1-2

> 3

Becherzellen o.B.

reduz. 1x

reduz. 2x

keine

Eosinophile (40x)

Diagnose o.B.

diskret

Zust. n. C.u.

Abklingen C.u.

mäßige C.u.

ausgeprägte C.u.

III. Ergebnisse

III.1. Fragebogen

Von 119 angeschriebenen Patienten wurden 61 ausgefüllte und verwertbare Fragebögen zurückgeschickt. Zwei Adressaten waren zwischenzeitlich verstorben und sechzehnmal hatte sich die Anschrift geändert. Von 40 vermißten Briefen ist keine Aussage zu machen. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Fragebogen

angeschriebene Patienten 119

Rücklauf: zurück/abgesandt

H.P.-Gruppe 27 (von 41)

C.u.-Gruppe 10 (von 24)

Kontrollgruppe 24 (von 54)61 (= 51,2%)

zwischenzeitlich verstorben 2

unzustellbar 16

vermißt 40

58

Die aufgeführten drei Untersuchungsgruppen wurden im Laufe der Untersuchungen um eine "Zwischengruppe" erweitert. Bei exakter Anamnese kristallisierte sich eine Gruppe Patienten heraus, die zunächst unter der H.P.-Gruppe eingereiht war, die aber vor dem Untersuchungszeitraum nachweislich an einer C.u. erkrankt waren.

In der nachfolgenden Abbildung 1 ist diese Gruppe bereits berücksichtigt:

Abb. 1 a)

Altersverteilung

Kontrollgruppe (n = 43)

Durchschnittsalter 39,7 Jahre;

27 Frauen und 15 Männer

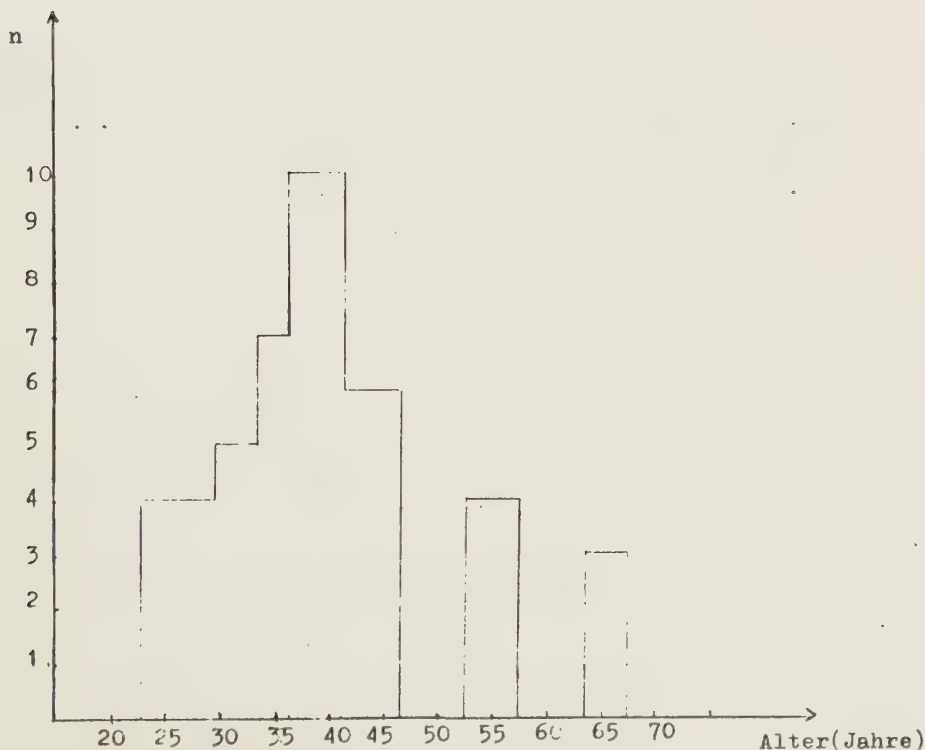


Abb. 1 a) Anzahl (n) der untersuchten Patienten in den verschiedenen Altersstufen (in Jahren).

Abb. 1 b) Haemorrhagische Proktitis (n=41)

Durchschnittsalter 37,1 Jahre

24 Frauen und 17 Männer

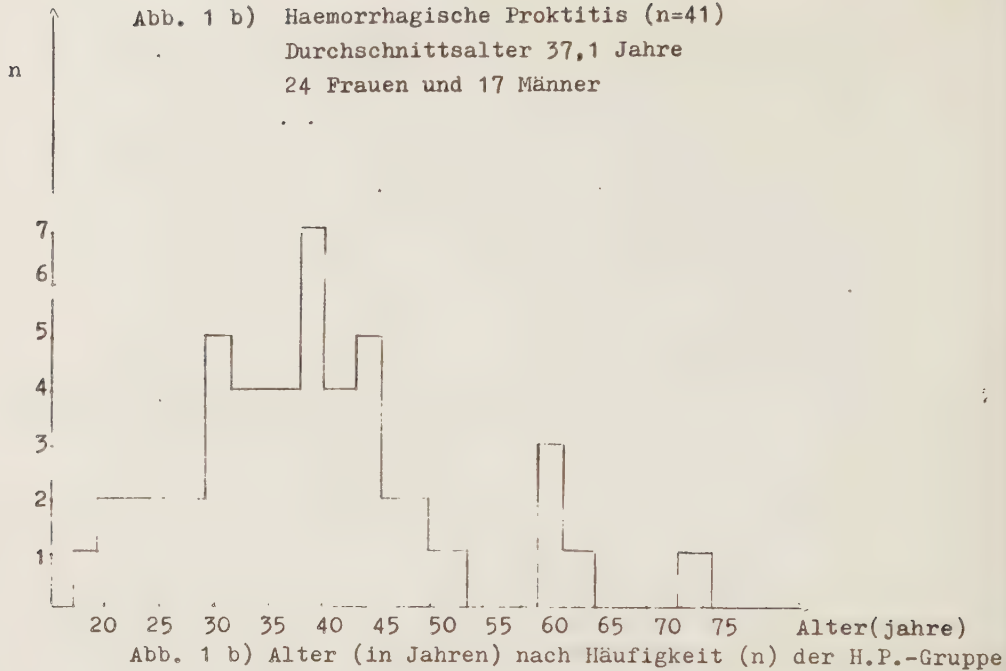


Abb. 1 c) Colitis ulcerosa "gereinigt" (n=15)

Durchschnittsalter 38,4 Jahre

6 Frauen und 9 Männer

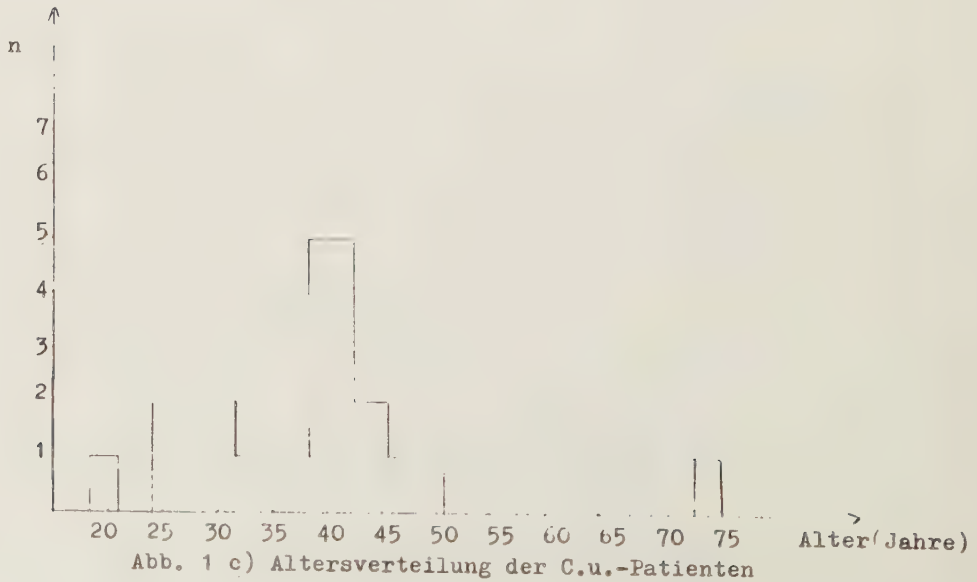


Abb. 1 d) "Zwischengruppe" (n=9)
 Durchschnittsalter 40 Jahre
 6 Frauen und 3 Männer

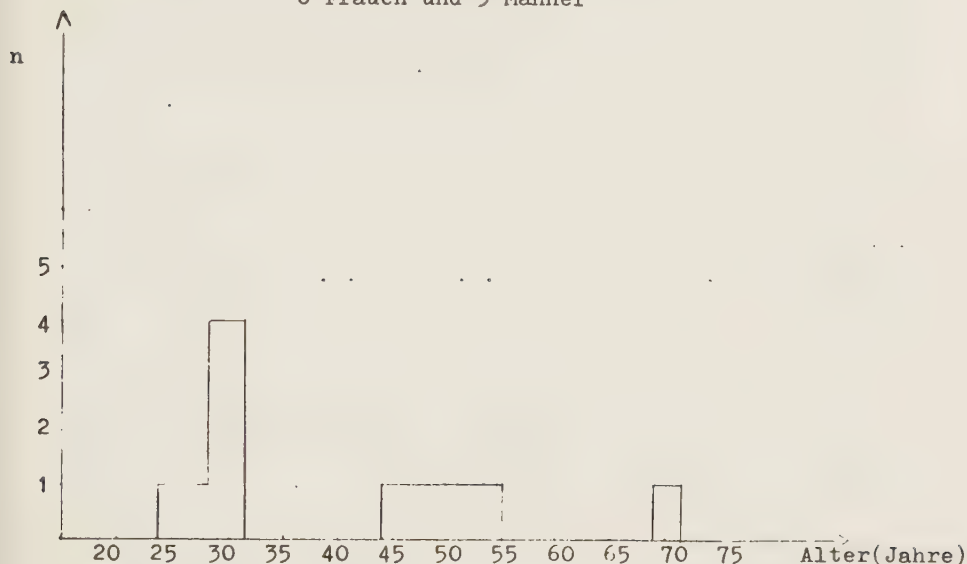


Abb. 1 d) Verteilung der 9 Patienten der Zwischengruppe
 auf ihre Altersstufen

In allen Gruppen, außer der C.u.-Gruppe, überwiegen die weiblichen Patienten. Hinsichtlich der Altersverteilung sind die Gruppen einander vergleichbar. Die Auswahl der Patienten je Gruppe (=n) ist aus methodischen Gründen (ambulante Praxis) uneinheitlich.

Vergleicht man die Eßgewohnheiten der Gruppen, zeigen sich zunächst keine größeren Unterschiede:

Tabelle 2: Eßgewohnheiten

in %	Kontrollgruppe	H.P.	C.u.	Zwi.
3 Mahlzeiten/Tag	58 %	59	52	62
1 w. Mahlzeit/Tag	65 %	92	84	100
länger als 10 Min.	58 %	81	84	75
viele Gewürze	56 %	40,7	26	12,5
Trinken z. Essen	79,1 %	70,3	78,9	75

In allen Gruppen wird meist dreimal pro Tag gegessen. Die Kontrollgruppe nimmt vergleichsweise nicht so konsequent jeden Tag eine warme Mahlzeit zu sich, läßt sich auch nicht so viel Zeit zum Essen, greift aber viel lieber zu Gewürzen als die C.u.- oder die Zwischengruppe. Dreiviertel aller Befragten trinken zum Essen.

Tabelle 3: Bevorzugte Lebensmittel

a)

... werden be-

vorzugt v. % d.	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Fisch	70,8	85,1	78,9	75,0
Alkohol	95,8	81,4	85,0	75,0

Bei Fisch und Alkohol sind keine größeren Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen festzustellen.

b)

bevorzugt v. %	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Brot	91,6	81,4	90,0	100,0
Nudeln	50,0	48,1	66,6	50,0
Reis	20,0	35,0	66,6	62,5
Zucker	37,5	37,0	66,6	50,0

Von den aufgelisteten Kohlenhydraten werden Nudeln, Reis und Zucker mehr in der C.u.-Gruppe und Zwischengruppe verwandt.

c)

bevorzugt v. %	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Eier	54,1	48,1	45,0	37,5
Milch	29,1	29,6	30,0	0
Quark	20,8	44,4	68,4	50,0
Käse	70,8	74,0	86,3	75,0

Unterschiede bei den proteinreichen Nahrungsmitteln zeigen sich bei der Milch, die von der Zwischengruppe gar nicht getrunken wird und beim Quark, den nur jeder fünfte in der Kontrollgruppe ißt.

d)

bevorzugt v. %	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Butter	79,1	74,0	52,6	37,5
Fleisch	70,8	81,4	73,6	75,0
Wurst	70,8	62,9	73,6	87,5

Die fettreiche Butter wird von der C.u.-Gruppe und Zwischengruppe weniger verwandt.

e)

bevorzugt v. %	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Obst	83,3	84,6	73,6	62,5
Gemüse	83,3	74,0	73,6	62,5
Salate	75,0	88,8	89,4	87,5

Die zellulosereichen Schlackenstoffe finden in allen Gruppen gleichmäßige Verwendung.

Fragen nach der beruflichen Situation wurden folgendermaßen beantwortet:

Tabelle 4: Berufliche Situation

mit "ja" antworteten auf die Frage nach ... % der

	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Freude	77,2	92,0	70,5	71,4
Anstrengung	63,6	57,6	50,0	42,8
Zufriedenheit	50,0	73,9	64,7	66,6
Gewissenhaftigkeit	72,7	79,1	35,2	16,6
zwanghaft. Verhalt.	100	81,2	89,4	97,5

Vorallem der H.P.-Gruppe macht der Beruf Spaß, obwohl sie ihn, wie die Kontrollgruppe eher anstrengend empfindet. Zufrieden mit ihrer Tätigkeit ist der Großteil der Befragten, obwohl es nur der KG- und der H.P.-Gruppe gelingt, so gewissenhaft zu arbeiten, wie sie es gerne selbst hätte.

Durchweg allen Patienten ist es wichtig, pünktlich und genau Vereinbarungen einzuhalten.

Die Fragen nach den Beschwerden und Veränderungen im Stuhlverhalten sind in Tabelle 5 a) und b) aufgelistet.

Tabelle 5: Beschwerdenanamnese

a) Stuhlverhalten

mit "ja" beantw. v. %	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Abweichungen ₁	73,9	91,6	88,8	83,3
Beimengungen ₂	54,1	87,5	94,7	100
zeitl. Differenz zw. 1 und 2	30,4	36,0	50,0	42,8

Zwischen den Abweichungen von der normalen Darmtätigkeit und den vorallem in der H.P.-, C.u.- und Zwischengruppe bemerkten Beimengungen im Stuhl entstanden meist keine größeren Differenzen.

b) Beschwerden

mit "ja" antw. in % v.	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Kopfschmerz i. d. Zeit	12,5	16,0	40,9	25,9
Veränderungen	20,8	30,7	35,0	37,5
bes. Belastungen	20,8	65,3	73,6	62,5

Ein deutlicher Unterschied zur Kontrollgruppe entsteht bei der Frage nach einer besonderen Belastung im Zusammenhang mit dem Auftreten der Krankheitszeichen. Während dies die KG nur zu 20,8 % glaubt, sind sich die H.P.-Patienten zu 65,3 %, die C.u. zu 73,6 % und die Zwischengruppe zu 62,5 % sicher, daß dieser Zusammenhang besteht.

Kopfschmerzen und Fernkomplikationen werden nur selten beobachtet.

Anhalt für eine Vorschädigung der Darmschleimhaut sollten Fragen über einen regelmäßigen Suppositoriengebrauch und über die Hygiene im Geschlechts- und Analbereich herausfinden.

Tabelle 6: Anwendung von Zäpfchen, Seife oder Spray

angewandt v. % d.	kG	H.P.	C.u.	Zwi.
Zäpfchen	12,5	11,5	0	0
Seife	75,0	81,4	78,9	87,5
Spray	29,1	38,4	57,8	87,5

Suppositorien werden so gut wie überhaupt nicht angewandt und der Anal-/Genitalbereich vorallem mit Wasser und Seife saubergehalten. Auffallend ist die große Zahl mit der Intimsprays in der Zwischengruppe benutzt werden; dabei besteht kein Unterschied in der Anwendung zwischen Männern und Frauen.

Azulfidine-Behandlung und Anwendung von Kortikoiden findet sich nur in H.P., C.u. und Zwischengruppe.

Tabelle 7: Azulfidine- und kortikoidtherapie

behandelt mit ...

wurden in %	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Azulfidine	0	46,9	98,8	1000
3 x tgl.	0	53,8	84,5	71,8
orale Applik.	0	44,3	74,1	64,3
Kortikoide	0	2,2	18,2	8,0

Vorallem C.u. und Zwischengruppe bedürfen der Azulfidine-Behandlung; sie nehmen meist dreimal täglich Tabletten, während die H.P.-Gruppe öfter auf Klysmen behandelt wird. Kortikoide sind in schweren Fällen der C.u. und der Zwischengruppe nicht zu umgehen; ihre Anwendung wurde aber stark begrenzt.

Bemerkenswerterweise sind in allen Gruppen die Patienten eher unter- als übergewichtig.

Tabelle 8: Gewichtsverteilung

	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
unter (-) Normalgewicht	15-	15-	5-	5-
über (+)	9+	11+	4+	4+

(Normalgewicht (Brocca): Körpergröße in cm - 100 (in kg)).

Den Einfluß des Körpergewichtes auf den Krankheitsverlauf zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Zusammenhang Körpergewicht - Krankheitsverlauf
(in Tagen zwischen Exacerbation und Remission)

	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
unter Normalgewicht	0	34,4	69,7	73,7
über	0	41,1	79,6	76,0

Alle drei Gruppen können bei Unter- bis Normalgewichtigkeit schneller das Remissionsstadium erreichen. Den größten Gewinn verbucht die C.u.-Gruppe mit 10 Tagen.

Wieweit Alkoholgenuß auf die Entzündung der Analschleimhaut Einfluß nimmt zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Zusammenhang Alkohol - Entzündungszeichen

		KG	H.P.	C.u.	Zwi
Alkohol	ja	23	22	17	6
	nein	1	5	3	2
Entzündungs-	ja	0	7,4	1,2	0,6
zeichen Ø	nein	0	2,4	7,0	3,2

(1 - 5)

Obwohl in der kontrollgruppe nur einer von 24 Patienten angibt, keinen Alkohol zu trinken, hat dies keinerlei Einfluß auf das Ausmaß der Entzündung.

Die Schleimhaut der fünf Antialkoholiker der H.P. ist geringer entzündet, umgekehrt bei der C.u.- und Zwischen- gruppe, wo auch Enthalttsamkeit nicht vor ausgeprägter

Entzündung schützt.

Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn man den Einfluß von Milchgenuß auf die Entzündung untersucht.

Tabelle 11: Zusammenhang Milch - Entzündungszeichen

Milchtrinker	I.G.	H.P.	C.u.	Zwi.
ja	7	8	6	0
nein	17	19	14	8

durchschnittl.	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
Entzündungszeichen ja	0,2	3,4	2,6	0
(1-5) nein	0,6	7,2	5,6	3,8

Die Tabelle zeigt, daß Milchgenuß keinen negativen Einfluß auf das Ausmaß der Darmentzündung ausübt. Lurchwegs bei allen Gruppen zeigen sich ausgeprägte Entzündungszeichen bei dem Teil der Patienten, der keine Milch trinkt.

Ein anderes Bild entsteht, wenn man die durchschnittliche Dauer zwischen Exacerbation und Remission nach Milchgenuß bzw. -enthaltung aufgliedert.

Tabelle 12: Durchschnittliche Dauer eines krankheits-schubes (= Tage zw. Exacerbation u. Remission)

	KG	H.P.	C.u.	Zwi.
mit Milch	0	28,1	104	0
ohne "	0	47,1	65,3	68,2
Durchschnitt $\emptyset$	0	34,6	70,2	68,2
mit Azulfidine	0	44,3	70,0	68,2
ohne "	0	36,6	70,2	0

In der H.P.-Gruppe verkürzt Milchgenuß die Zeitpause bis zur Remission; in der C.u.-Gruppe scheint es besser zu sein, keine Milch zu trinken; ein Erkrankungsschub dauert dann fast 40 Tage weniger.

Tabelle 12 versucht weiter darzustellen, ob sich mit Azulfidine-Therapie die Dauer des floriden Schubes verkürzt. Dies scheint nicht der Fall zu sein.

III. Ergebnisse

III.1. Fragebogen

Die Eßgewohnheiten in den vier Gruppen zeigen keine großen Unterschiede, obgleich die Bevorzugung von Kohlenhydraten und die Abneigung gegenüber Milch in der C.u.- und Zwischengruppe auffällt. Diesen beiden Gruppen gelingt es auch kaum ihren Beruf so auszufüllen, wie sie es von sich erwarten. Beim Ausbruch ihrer Erkrankung fühlten sie sich, zusammen mit der H.P.-Gruppe, in einer besonderen Belastungssituation.

Die Zwischengruppe benutzt vermehrt Intimsprays. Sie und die C.u. bedürfen fast immer einer Azulfidine-Behandlung. Darüberhinaus erreichen sie auch mit einem Körpergewicht, das eher unter dem Normalgewicht liegt, schneller ein Remissionsstadium.

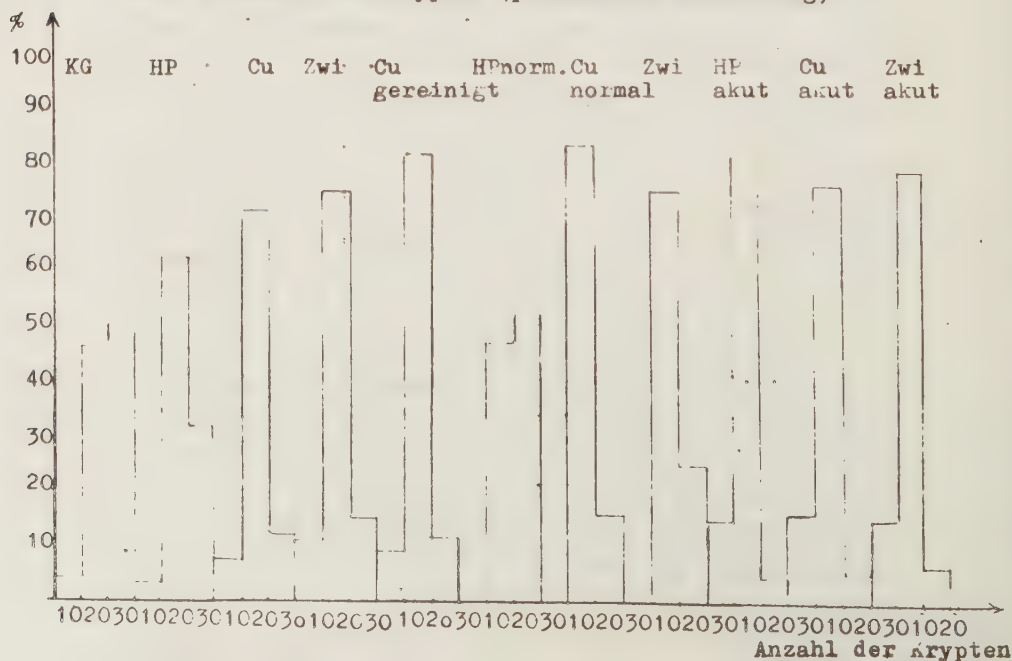
Alkohol- und Milchgenuß wirkt sich nicht mit einer stärkeren Entzündung aus, wobei aber Milchabstinenz bei der C.u. die Erkrankungsdauer senken kann.

III.2. Histologie

Das mikroskopische Bild zeigt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und deren verschiedenen Entzündungsstadien.

Betrachtet man zunächst die Anzahl der Krypten, so ergibt sich folgendes Bild:

Abb. 2 Anzahl der Krypten (prozentuale Verteilung)



zu Abb. 2

C.u.-gereinigt = C.u.-Gruppe ohne Zwischengruppe

H.P.-normal

C.u.-normal Remissionsstadien

Zwi.-normal

H.P.-akut

C.u.-akut Exacerbationsstadien

Zwi.-akut

KG = Kontrollgruppe

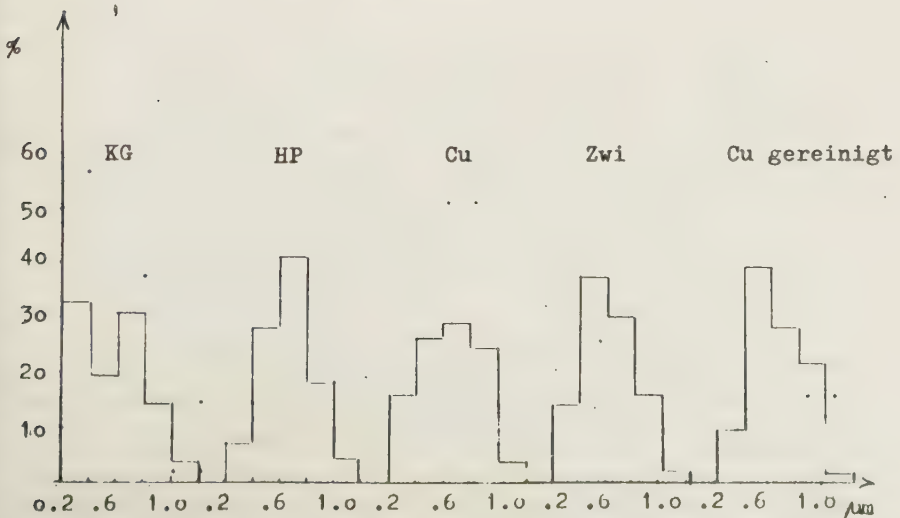
Zwischen KG- und H.P.-Gruppe lassen sich in der Kryptenzahl keine signifikanten Unterschiede feststellen. Im Vergleich zur KG finden sich bei der C.u. im Bereich 11 - 20 wahrscheinlich ($p < 0,1\%$), darüberhinaus sicher erniedrigte Kryptenzahlen.

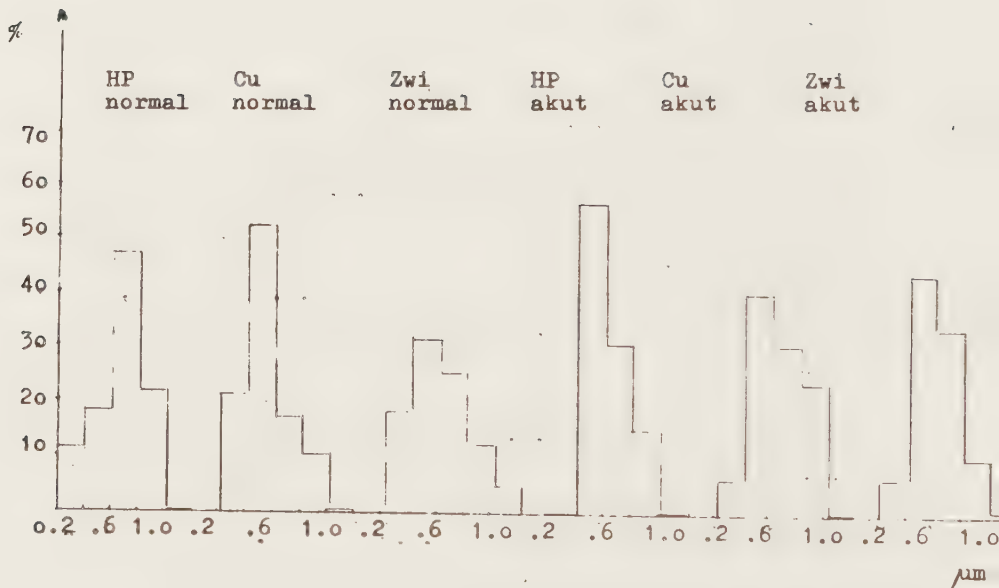
Die H.P. besitzt sowohl gegenüber der C.u. ($p < 0,1\%$), als auch gegenüber der Zwi. ($p < 0,5\%$) erniedrigte Kryptenzahlen.

Betrachtet man die Remissionsstadien, dann drehen sich die Verhältnisse um. Die H.P. besitzt jetzt gegenüber der C.u.-normal die sicher signifikant ($p < 1\%$) höhere, gegenüber der Zwi., die wahrscheinlich ($p < 5\%$) höhere Kryptenzahl. Ähnlich verhalten sich C.u.- und Zwi.-normal gegenüber der Kontrollgruppe.

Zahlreiche Unterschiede sind in der Höhe der Krypten feststellbar.

Abb. 3 Höhe der Krypten





zu Abb. 3

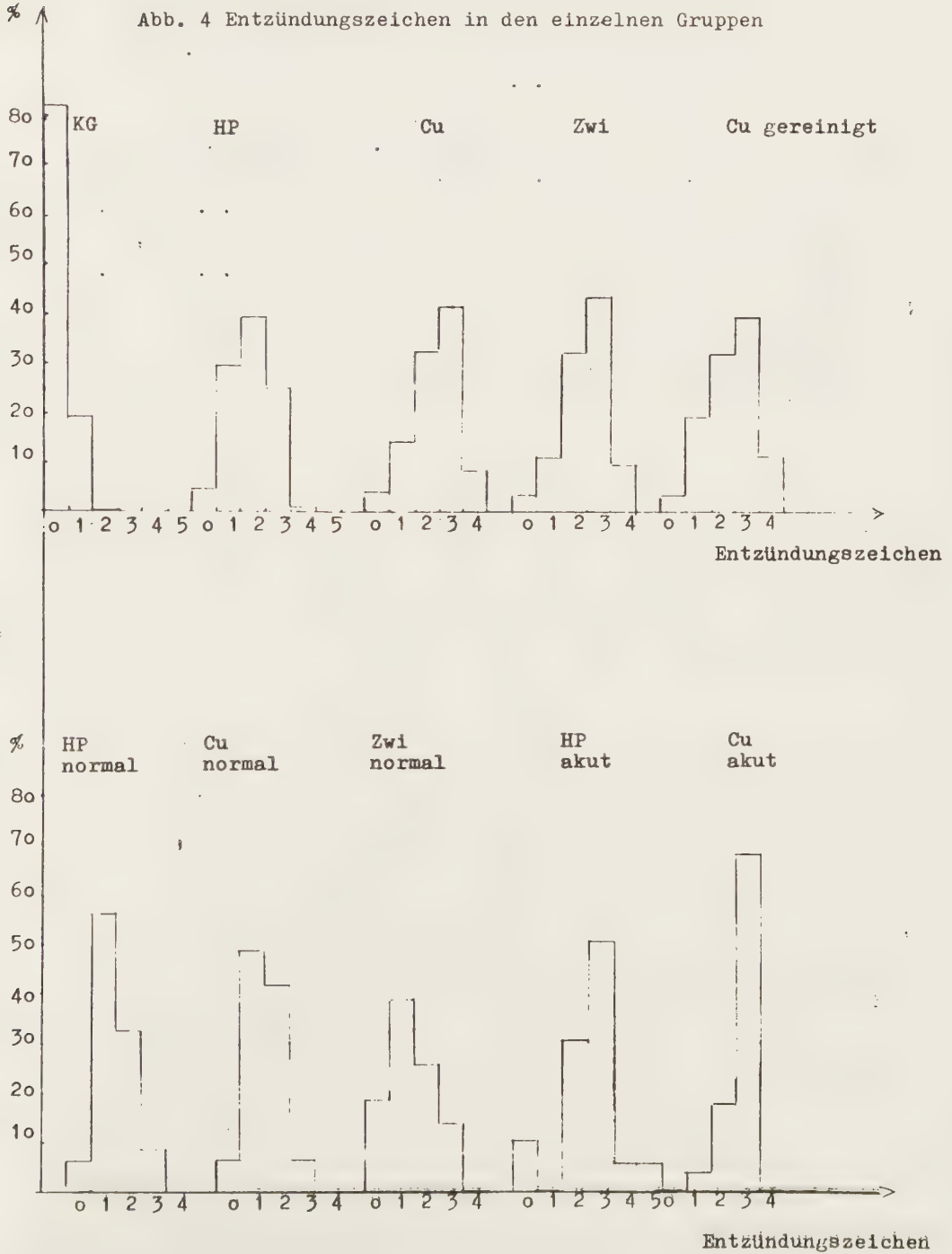
Die Entzündungsstadien zeigen die höchsten Krypten. Dies wird durch die Aufteilung der kryptenhöhe in 5 Gruppen und ihre prozentuale Verteilung darin, deutlich. Zunächst besteht zwischen H.P.- und KG-Gruppe bis zum Bereich von $0,4 \mu\text{m}$ ein sicher signifikanter ($p < 1\%$) Unterschied; darüberhinaus sind die Differenzen geringer. Auch gegenüber der C.u. ist mit der KG diese Signifikanz zu sichern ($p < 1\%$).

Die H.P. besitzt im Bereich $0,6 - 0,8 \mu\text{m}$ gegenüber der C.u. wahrscheinlich ($p < 5\%$) die höheren krypten.

Weitere signifikante Unterschiede bringt die Gegenüberstellung der KG mit der Normalschleimhaut von H.P. ($p < 5\%$)

im Bereich $0,6 - 0,8 \mu$ und die akuten Stadien der H.P. mit Zwi.-akut.

Abb. 4 Entzündungszeichen in den einzelnen Gruppen

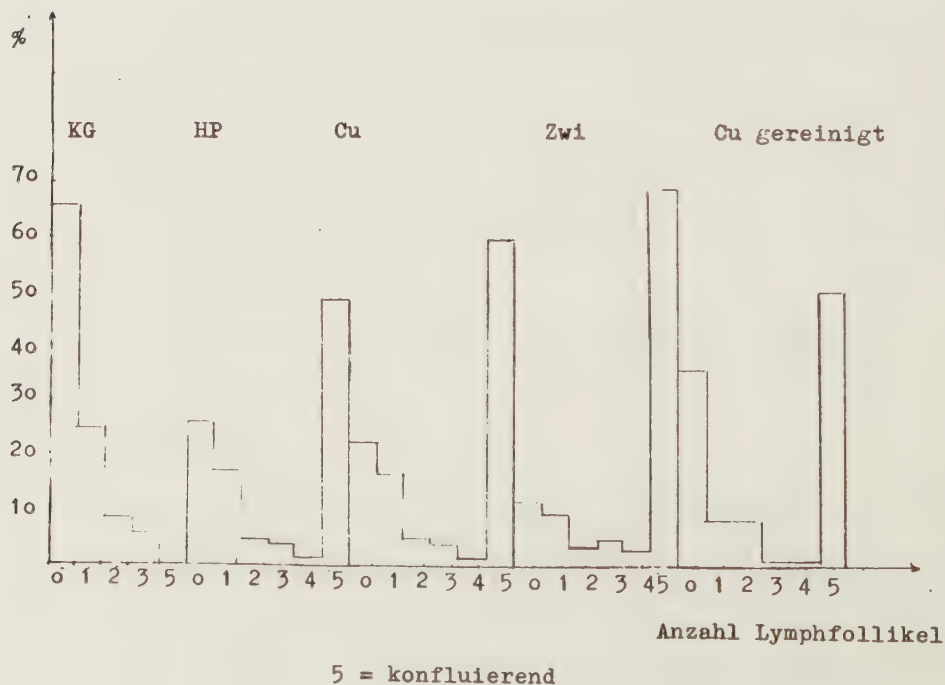


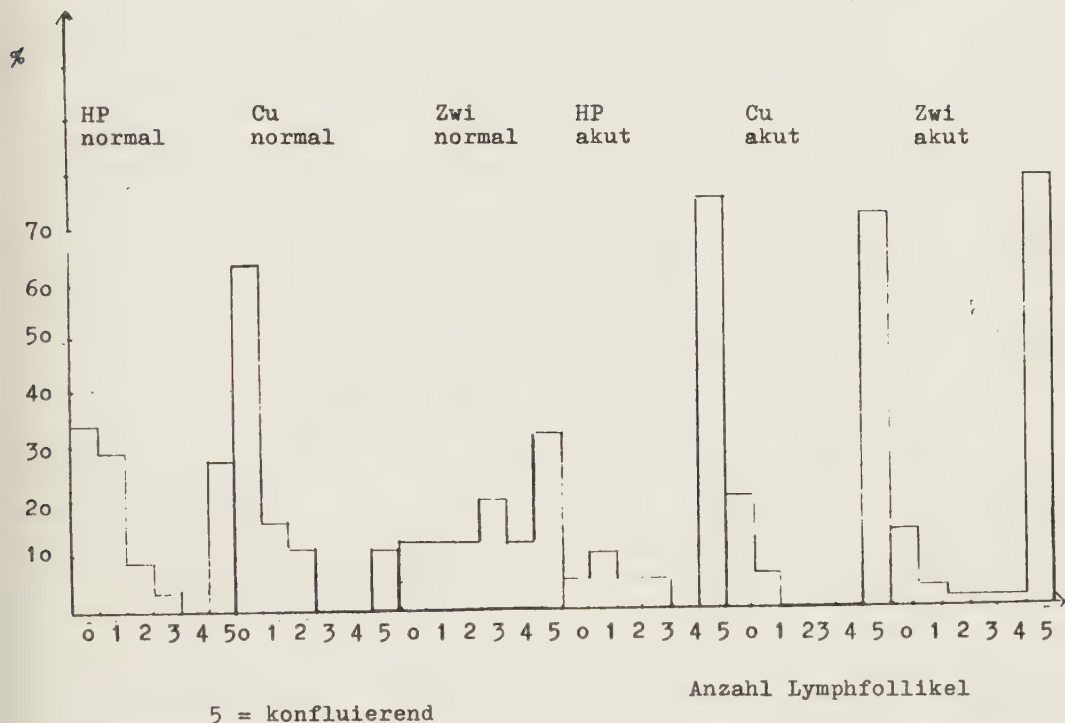
zu Abb. 4

Die akuten Exacerbationen zeigen die ausgeprägtesten Entzündungszeichen. In der KG findet man in über 80 % der Biopsien keine Entzündungszeichen, in 19 % diskrete. Dadurch entstehen zur H.P.-Gruppe, bei der ausgeprägtere Entzündungszeichen zu finden sind, in diesem Bereich signifikante Unterschiede ($p < 0,1 \%$). Ebenso entstehen diese zur C.u.- und Zwi.-Gruppe. Diese beiden sind wiederum signifikant ($p < 1 \%$) stärker entzündet als die H.P.-Gruppe. Daß der Remissionszustand kein ausgeheilter Zustand ist, zeigen die ausgeprägten Entzündungszeichen der H.P.-normal. im Vergleich zur KG ($p < 0,1 \%$).

Als weiteres histologisches Kriterium wurden die Lymphfollikel untersucht.

Abb. 5 Lymphfollikel in Rektumbiopsien





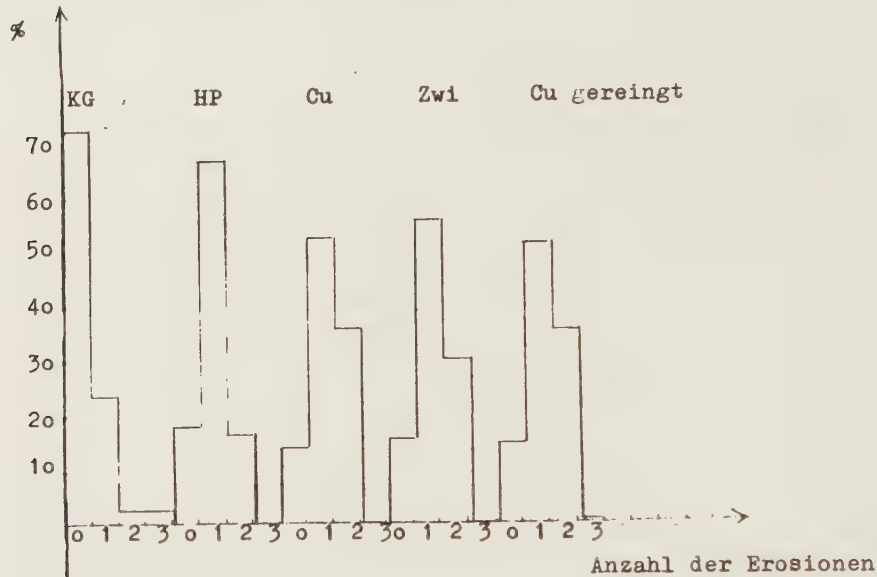
zu Abb. 5

Konfluierende Lymphfollikel finden sich vor allem in den akuten Krankheitsphasen.

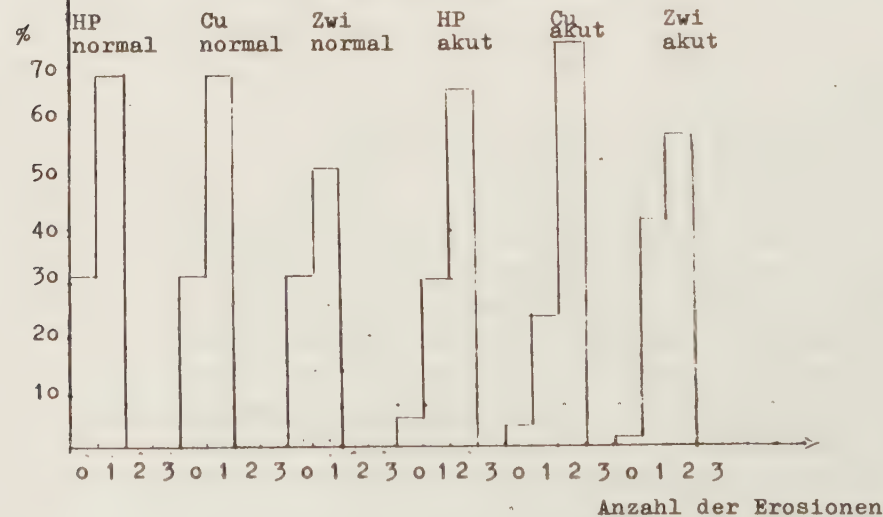
Die Lymphfollikel sind in der KG-Gruppe meist gar nicht, sonst in geringer Anzahl zu finden. Im Gegensatz zu allen anderen Gruppen kommt kein Zusammenfließen von Follikeln zustande. Dies führt zu signifikanten ($p < 0,1 \%$) Unterschied gegenüber diesen Darmentzündungen. Aber auch innerhalb der Erkrankungsgruppe hebt sich die H.P. signifikant gegenüber C.u. und Zwi. ab. In der H.P.-Gruppe wurden weniger Lymphfollikel ($p < 5 \%$) als in der C.u.-Gruppe gezählt und die Neigung zu konfluieren ist in der Zwi.-Gruppe viel wahrscheinlicher ($p < 1 \%$).

Diese Neigung führt zu Unterschieden gegenüber der C.u.-Gruppe, die signifikant werden ($p < 1 \%$), wenn man die C.u.-Gruppe "reinigt" (C.u. - Zwi. = C.u. gereinigt). Erosionen, Ulcerationen und kryptenabszesse prägen die geschädigte Schleimhaut. Zunächst werden die Erosionen und

ihr prozentuales Auftreten pro Biopsie dargestellt (Abb. 6), anschließend Ulcerationen (Abb. 7) und Kryptenabszesse (Abb. 8).
Abb. 6 Erosionen in Rektumbiopsien



3 = mehr als 2 Erosionen



zu Abb. 6

Normale Schleimhaut zeigt kaum Erosionen (KG), sie werden im Entzündungsstadium signifikant häufiger.

Abb. 7 Ulcerationen in Rektumbiopsien

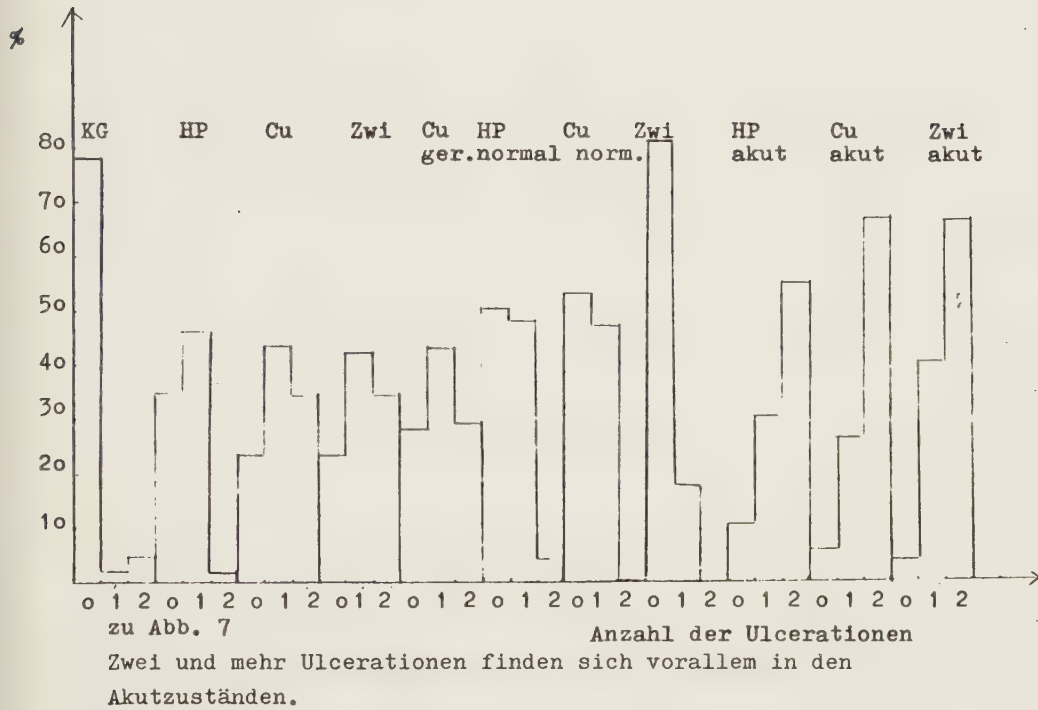


Abb. 8 Kryptenabszesse in Rektumbiopsien (Teil I).

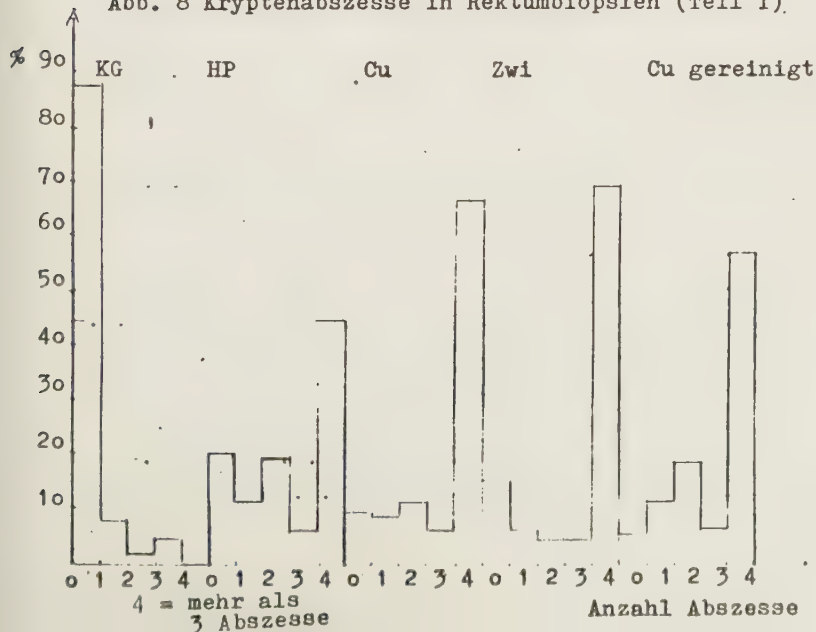
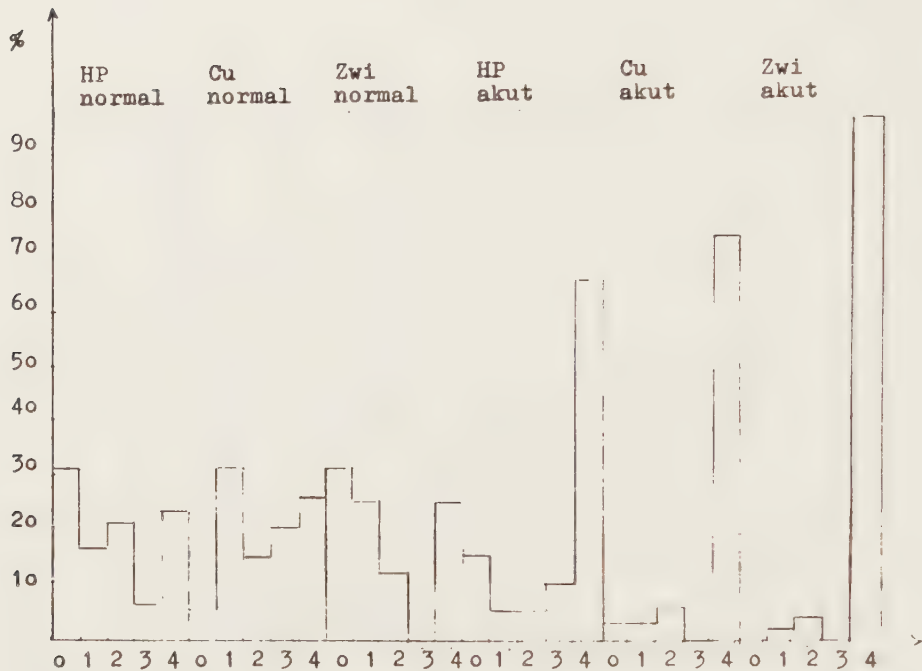


Abb. 8 Kryptenabszesse in Rektumbiopsien (Teil II)



zu Abb. 8 Anzahl Abszesse
 4 = mehr als 3 Kryptenabszesse

Wie Erosionen und Ulcerationen finden sich kryptenabszesse vor allem im akuten Entzündungszustand.

Die ungeschädigte Schleimhaut der KG äußert sich im weitgehenden Fehlen von Ulcerationen, Erosionen und kryptenabszessen. Alle drei Merkmale sind sowohl in der H.P.-Gruppe sehr viel ausgeprägter zu finden ($p < 0,1 \%$) als auch in der C.u.- und Zwi.-Gruppe sicher signifikant häufiger ($p < 0,1 \%$).

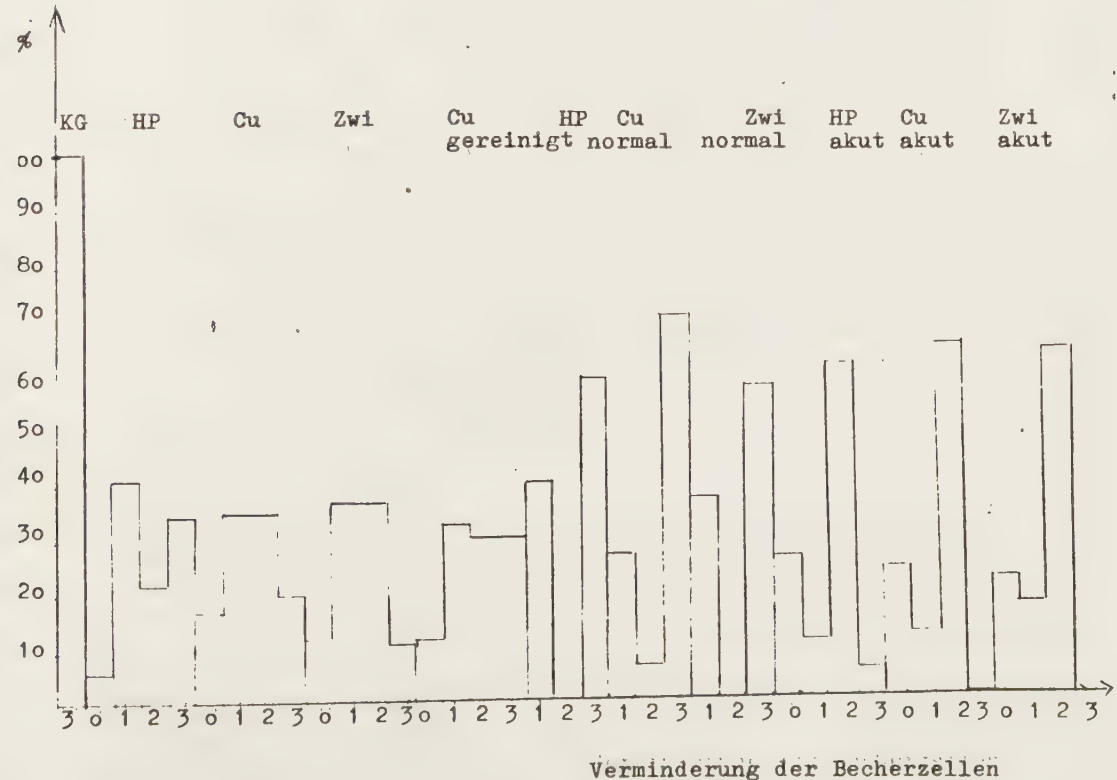
Diese beiden Gruppen unterscheiden sich wiederum zur H.P.-Gruppe durch die ausgeprägten Schleimhautschäden. Erosionen, Ulcerationen und Kryptenabszesse sind ebenfalls mit großer Wahrscheinlichkeit ($p < 1 \%$) öfter vorhanden. Weitere Unterschiede bestehen zwischen C.u.- und Zwi.-gruppe bzw. noch deutlicher, wenn die C.u. als gereinigte Gruppe untersucht wird, hinsichtlich der kryptenabszesse,

die bei der C.u. (gereinigt) seltener ($p < 5\%$) sind. Deutliche, zum Teil hochsignifikante Unterschiede finden sich auch im Vergleich der Remissionsstadien von H.P., Zwi. mit der KG.

Die akuten Krankheitsschübe führen bei H.P. verglichen mit C.u.-gereinigt und der Zwi. zu etwa gleichförmigen Reaktionen. Der Reduktion von Becherzellen kommt in der Diagnostik der entzündlichen Darmerkrankungen eine bedeutende Rolle zu. Die Verteilung dieser Zellen in den einzelnen Gruppen zeigt Abb.9.

Abb.9 Verteilung der Becherzellen

- o = keine Becherzellen
- 1 = einmal vermindert
- 2 = zweimal vermindert
- 3 = unveränderte Becherzellen(o.B.)



zu Abb. 9

Die Reduktion der Becherzellen läuft parallel zur Schwere der Entzündung.

Die Veränderungen an den Becherzellen führen zu hochsignifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen.

Sind in der Kontrollgruppe keinerlei Schäden an, oder ein Rückgang der Zahl der Becherzellen festzustellen, so überwiegen im Vergleich dazu bereits in der H.P.-Gruppe die schweren Reduktionen ($p < 0,1 \%$). Dieser Vergleich läßt sich wiederum auf die C.u.- und Zwi-Gruppe ausdehnen.

Der Vergleich H.P. mit C.u. bzw. Zwi. zeigt, daß sowohl in der C.u. als auch in der Zwi. die Becherzellen stärker vermindert ($p < 1 \%$) bzw. bei der H.P.-Gruppe vermehrt o. B., das heißt ohne Veränderung, sind.

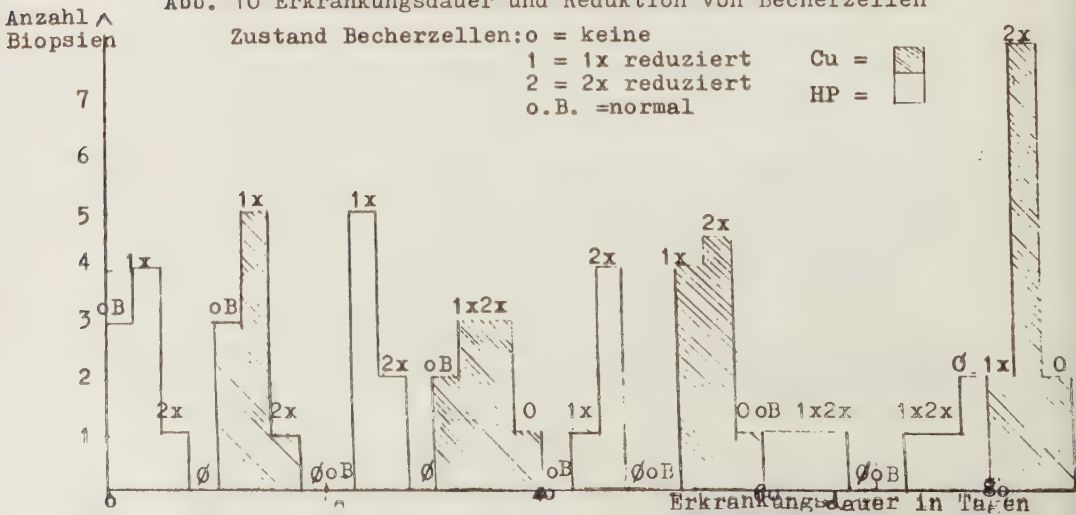
Die ausgeprägte Schleimhautschädigung in der Zwischengruppe findet auch ihren Ausdruck beim Vergleich mit C.u."gereinigt", wo sich zeigt, daß die C.u."gereinigt" noch über viel mehr unbeschädigte Becherzellen verfügt ($p < 0,1 \%$), als die schwer erkrankte Zwi.

Die Remissionsstadien im Vergleich mit der KG zeigen eine ausgeprägte, hochsignifikante Verminderung der Becherzellen ($p < 0,1 \%$).

Unter sich selbst verglichen ergeben weder die Remissionsstadien, noch die Exacerbationsstadien in Bezug auf die Becherzellen gravierende Unterschiede.

Im Zusammenhang mit der Verteilung in den einzelnen Gruppen erhebt sich die Frage, wie weit Erkrankungsdauer und Reduktion der Becherzellen miteinander korrelieren.

Abb. 10 Erkrankungsdauer und Reduktion von Becherzellen



zu Abb. 10

Längere Erkrankungsdauer führt zu größerer Becherzellreduktion.

Erkrankungsdauer unter 20 Tagen führt höchstens zu geringfügigen Reduktionen, nie aber zum kompletten Verlust von Becherzellen.

Zunehmende Erkrankungsdauer führt zu schweren Reduktionen bzw. vollständigem Verlust.

Schwere und Erkrankungsdauer sind auch an der Anzahl untersuchter Biopsien pro Patient, die im Untersuchungszeitraum zw. November 1978 und November 1981 entnommen wurden, erkennbar (Tab. 13).

Tab. 13 Anzahl untersuchter Biopsien pro Patient

Kontrollgruppe	1
H.P.	1
C.u. "gereinigt"	5,1
Zwi.-Gruppe	11,5

Die einmalige Biopsie der Kontrollgruppe galt in der Regel dem Ausschluß einer weitergehenden Erkrankung (z.B. bei Analfissur: Ausschluß eines M. Crohn).

Nur 1,79 Probeentnahmen pro Patient läßt die H.P. als relativ kurzfristiges Ereignis erscheinen.

Da zw. den Proben in der Regel mindestens 10 Tage liegen sieht man, wie hartnäckig die Zwi. und die Colitiker von ihrem Leiden geplagt werden.

Da auch ihre Prognose von der Eosinophilenzahl in der Mukbsa abhängen soll, wurde dies untersucht.

Tab. 14 Durchschnittliche Eosinophilenzahl pro Gruppe

KG	1
H.P.	12,6
C.u.	31,85
Zwi.	33,2
C.u. ger.	40,6
H.P. akut	16,0
C.u. akut	79,0
Zwi. akut	35,0
C,u. norm.	39,5
H.P. norm.	9,2
Zwi. norm.	31,5

Die höchsten Zahlen pro Biopsie weist die akut entzündete C.u. (gereinigt) auf. Die Zwischengruppe ist durch konstante Werte sowohl im akuten, als auch im "normalen" Zustand ausgezeichnet.

Die H.P.-Gruppe weist die niedrigsten Werte auf, die nur durch die Kontrollgruppe unterboten werden,

Die exakte Verteilung der Eosinophilenzahlen in Rektumbiopsien zeigen die Abbildungen 12 a und b bzw. die prozentuale Verteilung Abbildung 11.

Abb. 11 Prozentuale Verteilung der Eosinophilenzahlen

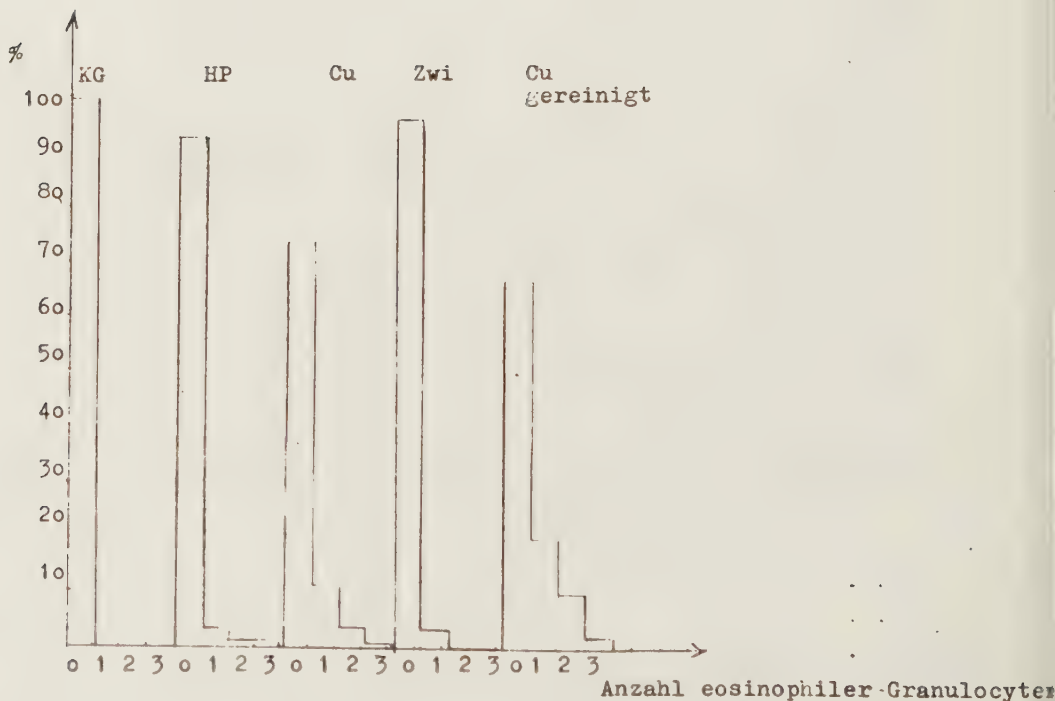
Eosinophilenzahlen

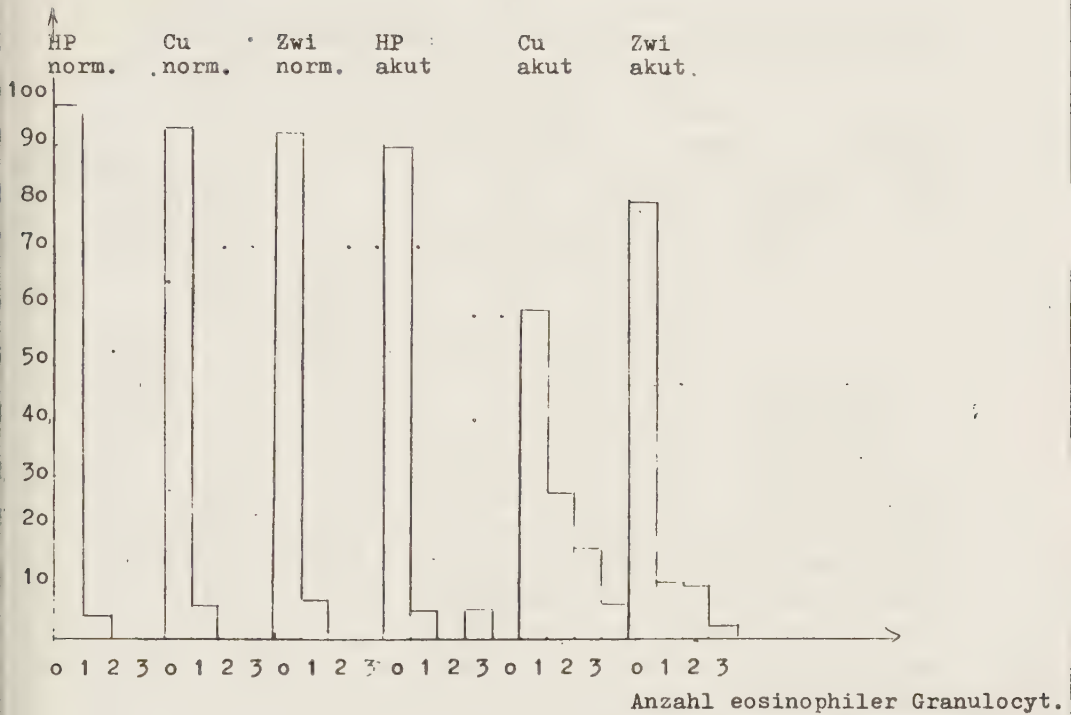
0 = Bereich 0 - 50

1 = 51 - 100

2 = 101 - 150

3 = 151 - 200





zu Abb. 11

In einer gesunden Schleimhaut sind nur geringe Eosinophilenzahlen nachzuweisen, im Entzündungszustand steigen sie stark an.

Sicher signifikante Zahlenunterschiede in den eosinophilen Granulozyten bestehen zw. KG und den restlichen Gruppen, da die KG durchschnittlich nur 1 eosinophilen Granulozyten pro Schnitt enthält, alle anderen aber in diesem Bereich von 0-50 Eosinophilen ihre höchsten Zahlenwerte aufweisen, darüberhinaus mit der KG ohnehin nicht mehr vergleichbar sind.

Die H.P. zeigt bis zu 50 Eosinophile im Vergleich mit der C.u. höhere Zahlen ($p < 0,1 \%$), in den darüberliegenden Bereichen dominiert die Colitis ($p < 5 \%$).

Umgekehrt ist es mit der Zwischengruppe, die im Vergleich zur H.P. im Bereich bis 50 wahrscheinlich höhere Werte aufweist ($p < 5 \%$), darüber einzelne Spitzenwerte der H.P. fehlen ($p < 0,1 \%$).

Aus dem eben gesagten ergibt sich, daß die C.u. und noch ausgeprägter C.u.-gereinigt, im Vergleich mit der Zwi. bis 50 Eosinophile sicher weniger ($p < 1\%$), darüber sicher mehr ($p < 1\%$) Granulocyten aufweist.

Die Remissionsstadien unterscheiden sich zur KG, nicht aber untereinander.

Die Exacerbationsstadien zeigen zw. H.P. und C.u. in allen Bereichen signifikante Unterschiede ($p < 1\%$, $p < 5\%$).

Zur Zwi. läßt sich von der H.P. aus nur ein wahrscheinlicher Unterschied im Bereich 101 - 150 sichern ($p < 5\%$).

Zwi.-akut und C.u.-akut unterscheiden sich sicher ($p < 1\%$) bis 50 Eosinophile pro Schnitt.

Die absolute Verteilung der eosinophilen Granulozyten in den einzelnen Gruppen zeigt die Abbildung 12 a und b. Hierbei fällt auf, daß die Durchschnittswerte über die extreme Verteilung hinwegtäuschen. Mit Ausnahme der Zwi. erkennt man einen Bereich bis ungefähr 13 Eosinophile und einen weiteren der über 50 Eosinophile liegt, dazwischen sind nur vereinzelt Werte angesiedelt.

Die Abbildung 13 versucht den Zusammenhang zwischen Eosinophilenzahl und Anzahl von Remissionen bzw. Exacerbationen zu verdeutlichen.

Abb. 12 a) Eosinophilenzahlen in Rektumbiopsien u. Verteilung

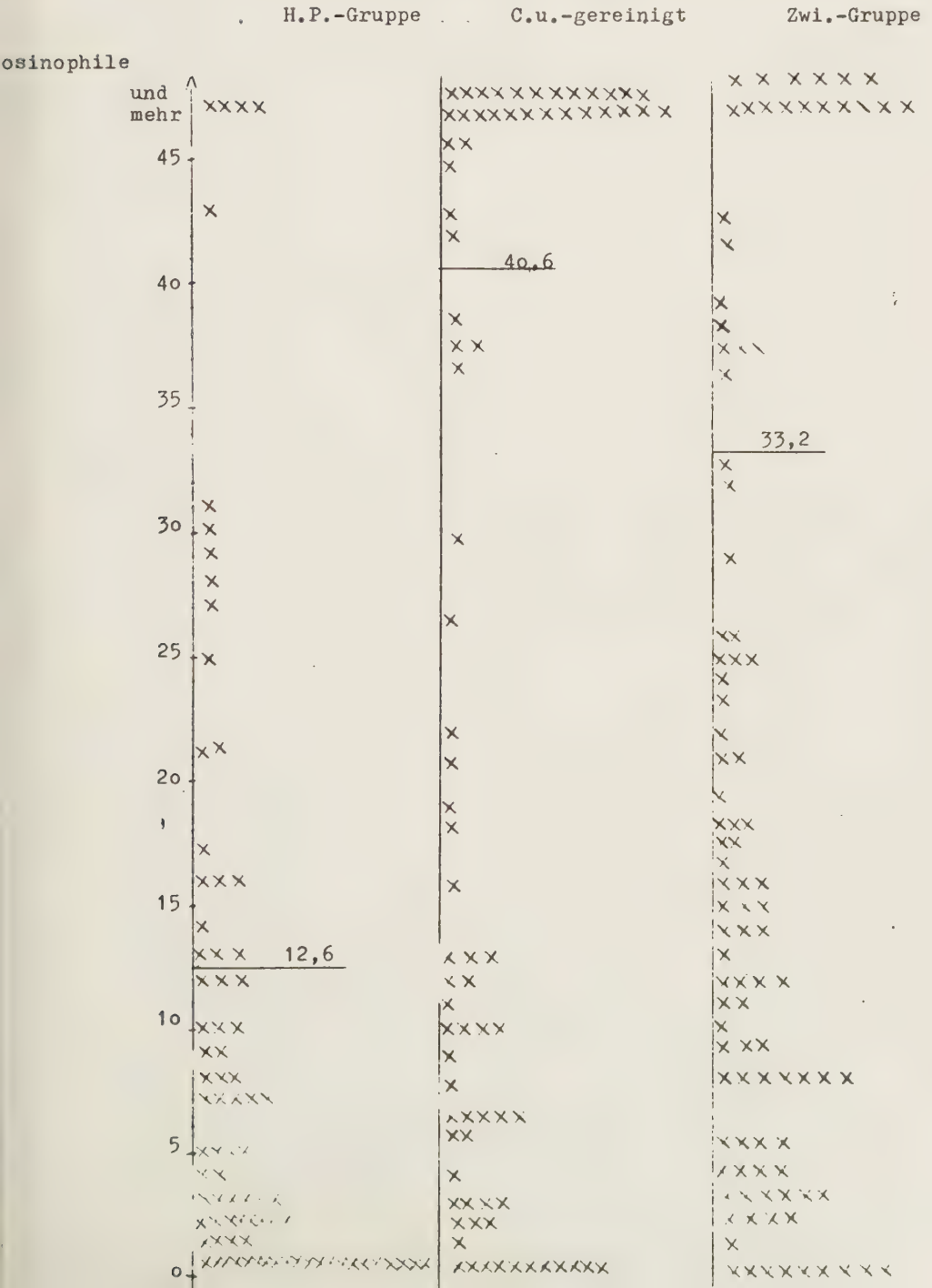


Abb. 12 b)

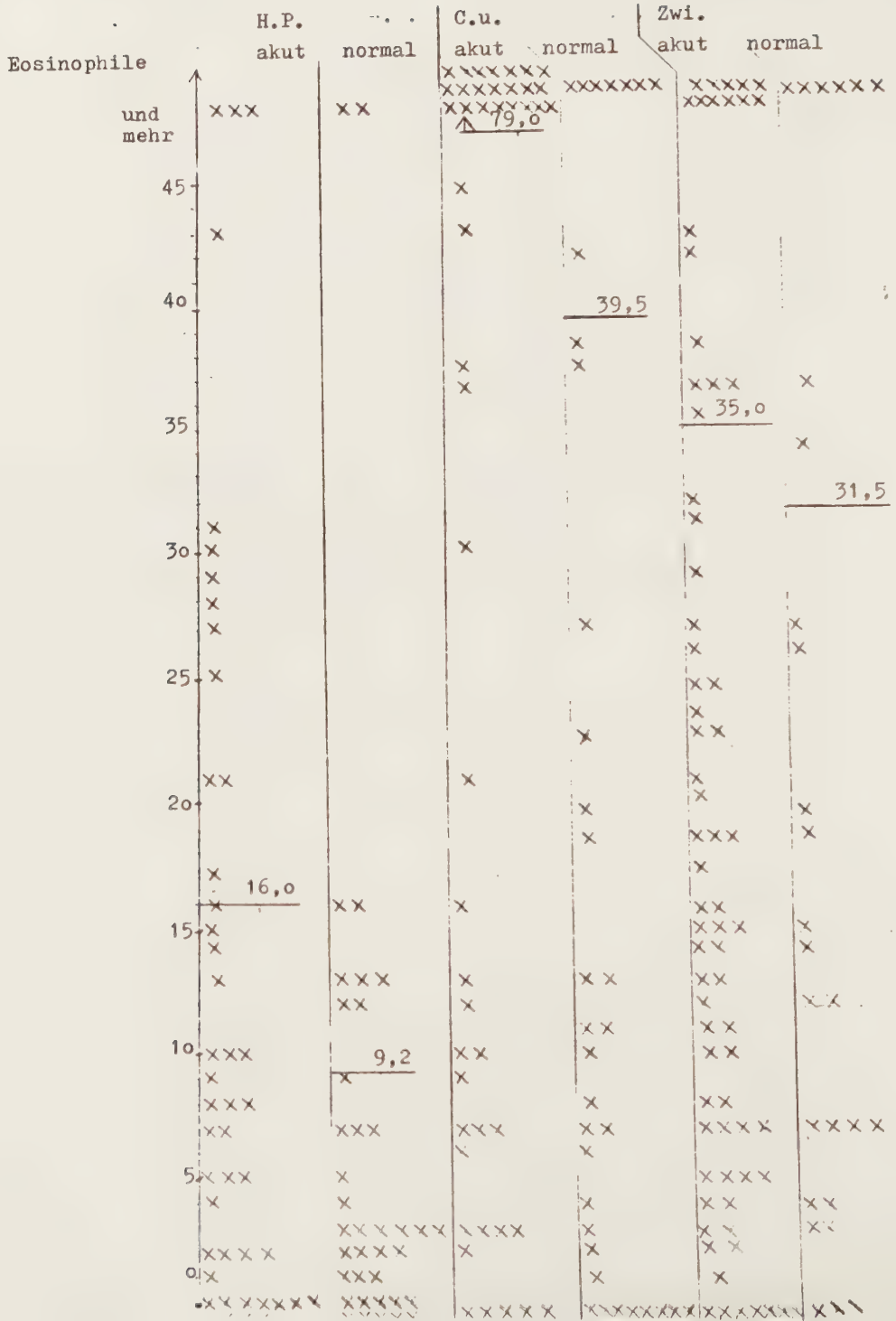
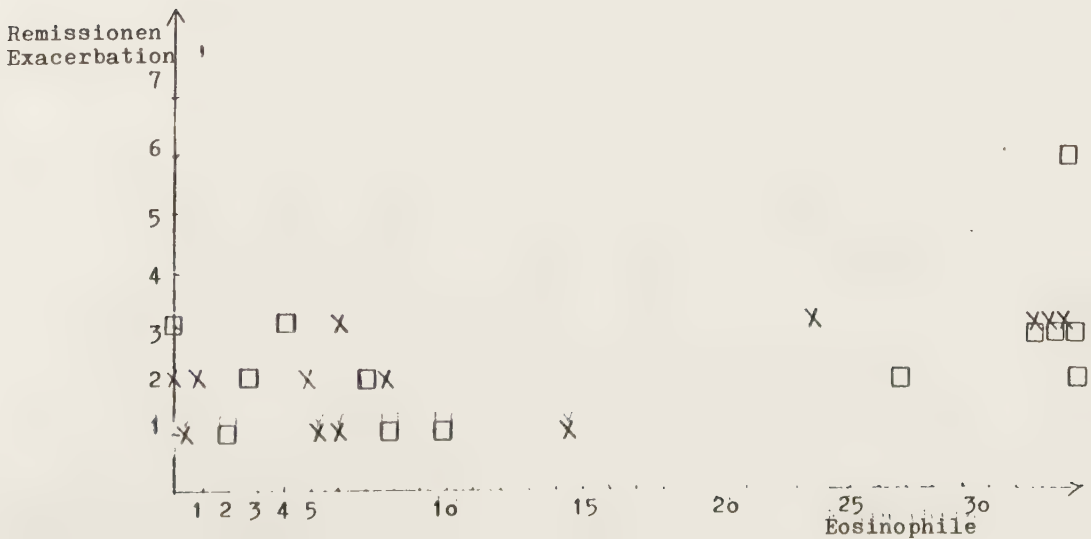
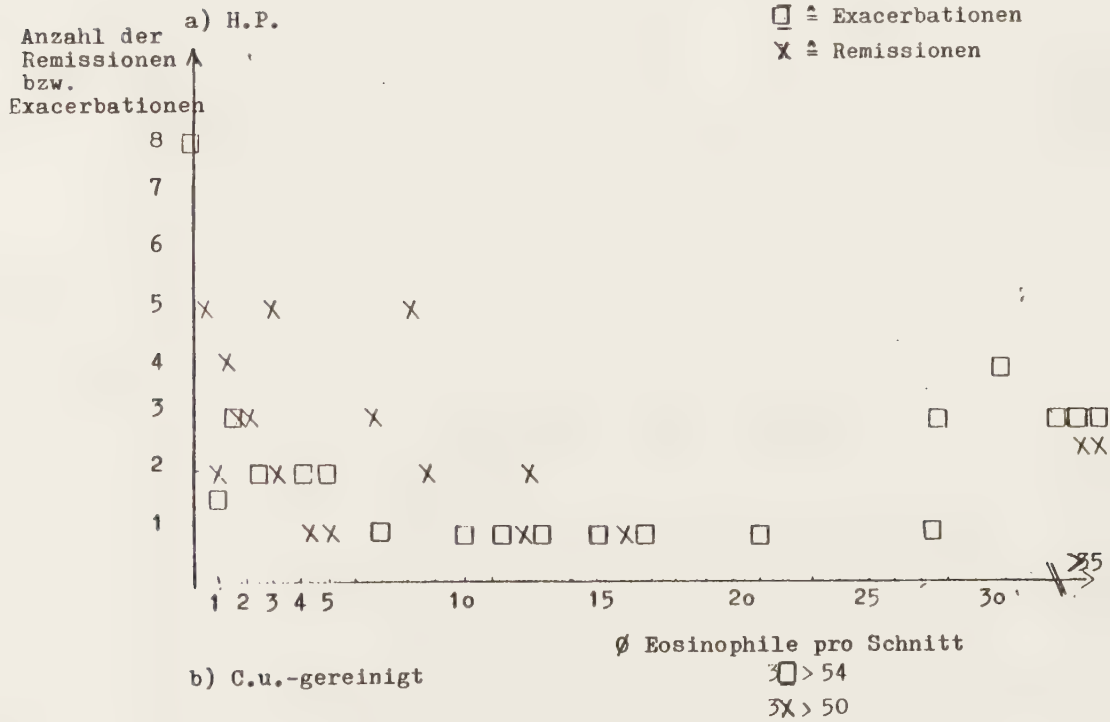


Abb. 13 Anzahl Exacerbationen und Remissionen pro Schnitt
bezogen auf den $\emptyset$ der Eosinophilenzahl pro Schnitt



X $\hat{=}$ Remissionen

$$5 \times = 111,2$$
[illegible]

Die Abbildung 13 a) zeigt in der H.P.-Gruppe Eosinophilenzahlen, die nur im Exacerbationsstadium über 16 pro Schnitt hinausgehen, im Remissionsstadium aber durchwegs klein sind. In dieser Gruppe wurden maximal 4 Exacerbationen bzw. Remissionen pro Patient beobachtet.

Abb. 13 b) läßt erkennen, daß Remissionsstadien der Colitis mit verhältnismäßig niedrigen Zahlenwerten einhergehen. Die Zwischengruppe (13 c) hebt sich durch eine hohe Remissions-/Exacerbationsanzahl bei hohen Eosinophilenzahlen von den beiden anderen Gruppen ab. Hier finden sich Patienten, die im Untersuchungszeitraum bis zu siebenmal biopsiert wurden.

Insgesamt ist keine Beeinflussung der Exacerbations- oder Remissionshäufigkeit durch die Eosinophilenzahl feststellbar.

Faßt man die histologischen Untersuchungen zusammen, so ergeben sich für die KG sichersignifikante Unterschiede zu allen anderen Gruppen.

Die H.P.-Gruppe weist ebenso sichersignifikante Differenzen in den histologischen Kriterien, gegenüber der C.u.- und der Zwischengruppe auf (Kryptenhöhe, Lymphfollikel, Erosionen, Ulcerationen, Kryptenabszesse, Becherzellreduktion, Eosinophilenzahl), daß es berechtigt erscheint, diese Gruppe als eigenständig anzuerkennen.

Die Zwischengruppe verhält sich über weite Strecken wie eine Colitis ulcerosa, zeigt aber zu dieser durch vermehrte und leichter konfluierende Lymphfollikel, durch ausgeprägte Kryptenabszesse, erhöhte Becherzellreduktionen und verändertes Verhalten in den Eosinophilenzahlen zum Teil größere Unterschiede. Diese weisen die Zwischengruppe als eine schwer verlaufende Variante der C.u. aus.

IV. Diskussion

Die Altersverteilung der untersuchten Gruppen entspricht dem in der Literatur angegebenen Erkrankungsalter (z.B. 14, S. 36; 20, S. 718; 19, S. 419; 22, S. 266; 8, S. 202; u. a.).

In der Geschlechterverteilung überwiegen die Frauen (14, S. 36; 19, S. 420), wobei nicht untersucht wurde, ob Frauen mit Beschwerden im Analbereich sich lieber von einer Frau behandeln lassen.

Bei der H.P. scheint dies nicht der Fall zu sein, denn unserem Erkrankungsverhältnis von Frauen zu Männern 1,4 ♀ : 1 ♂, stehen Angaben anderer Autoren gegenüber, die eine über zweimal so hohe Erkrankungshäufigkeit bei Frauen beobachtet haben (16, S. 205).

Im Eßverhalten unterscheiden sich Kontroll- und H.P.-Gruppe nicht grundlegend, so daß dieses wohl keinen Einfluß auf die H.P. ausübt, andererseits die H.P. mit meist relativ geringen Beschwerden und kurzem Verlauf auch keine Revision des Eßverhaltens erzwingt.

Bei längerer Dauer, schwerwiegenderen Komplikationen und dem damit verbundenen Krankheitsgefühl versuchen die Patienten mögliche Erkrankungsursachen auszuschalten. Dies erklärt das abweichende Verhalten der Zwischengruppe, ihre Vorsicht vor stark gewürzten Speisen und ihre Antipathie gegenüber Milch,

obwohl kein Zusammenhang zwischen Milchgenuß und verstärkten Entzündungszeichen hergestellt werden konnte.

Auch Truelove (24), der die Milch zunächst als pathogenetischen Faktor angesehen hatte, revidierte sich in einer späteren Arbeit (12).

Dem steht ein Ergebnis aus Tabelle 12 entgegen, wo Milchtrinkende Colitis-Patienten in 37 % länger dauernde Krankheitsschübe haben, als die nicht Milchtrinkenden.

Somit ist die Milch bzw. Antikörper gegen sie, als pathogenetischer, ganz sicher als kontributiver Faktor im Krankheitsgeschehen nicht auszuschließen.

Alkoholgenuß scheint keinen Einfluß auf die Entzündungsreaktion zu nehmen.

Beziehungspunkte mit der Psychosomatischen Medizin ergeben sich bei der Frage nach dem Beruf.

Während Kontrollgruppe und H.P. ihn zwar anstrengend finden, macht er ihnen Spaß und bringt Zufriedenheit.

Nicht dagegen den Colitis-Patienten, die in ihrer Ordentlichkeit, Pünktlichkeit und Gewissenhaftigkeit mit ihrem Arbeitsergebnis nicht zufrieden sein können (7).

Die besondere Belastung, die H.P.-Patienten zu 65 %, Colitis-Patienten sogar in über 73 % im Zusammenhang mit dem Ausbruch der Erkrankung sehen, paßt zu den psychisch-streßbedeutenden Erlebnissen, die Engel für seine "Colitis-

Patienten" herausgestellt hat (7).

Die Frage ist, wie weit "diese" Ereignisse iatrogen übertragen werden; denn in Gesprächen mit Patienten kann man Sätze hören, wie: "es war mir gar nicht bewußt, daß dieses oder jenes Geschehen im Zusammenhang mit meiner Erkrankung steht, aber nachdem ich bereits mehrfach danach gefragt worden bin, habe ich darüber nachgedacht ...)"

Auffallend ist die große prozentuale Zahl mit der C.u.- und Zwischengruppe Intimsprays benutzen. Vielleicht ist sie ein Hinweis auf die von Engel beschriebene gestörte psychosexuelle Entwicklung, die dazu führt, daß die Patienten in Bezug auf Körperkontakt, Sekretionen und Gerüche prüde werden. "Diese Patienten können übermäßig baden, Desodorantien benützen, sich sorgen, daß sie schlecht riechen oder schmutzig sind, selbst wenn sie vom Darm aus keine Symptome aufweisen, und sie verwenden diese Sorgen als Rationalisierungen, um sexuellen Kontakt zu vermeiden" (Zitat nach 7, S. 652).

Die sich daraus stellende Frage, ob nicht zuerst Beschwerden von Seiten des Darmes bestanden und sich daraus Störungen im Sexualleben entwickelt haben, kann die Psychosomatische Medizin nicht beantworten.

Der Erfolg der Azulfidine-Therapie konnte nicht befriedigend ausgewertet werden. Wie Tabelle 7 zeigt, bedürfen vor allem die C.u.- und Zwischengruppe dieser Sulphasalazine-Therapie. Diese Gruppen setzen sich aus schweren, meist chronischen Fällen zusammen, bei denen Azulfidine oft nicht zufriedenstellend wirkt. Die sehr um ihre Krankheit besorgten Patienten unterstützen alles, was ihnen nützen könnte. So hat die am schwersten Befallene Zwischengruppe ihre Fragebögen vollständig und meist zusätzlich kommentiert, zurückgeschickt.

Eine Therapiebewertung auf dieser Basis muß zu einem verzerrten Bild führen (Tab. 12).

Alle Gruppen weisen mehr normal- bis untergewichtige Patienten auf. Dies beeinflusst den Krankheitsverlauf günstig, wie die 6, 7 Tage in der H.P.-Gruppe und die 10 Tage in der C.u.-Gruppe zeigen, die diese weniger auf das Remissionsstadium warten müssen. Das Schlanksein wirkt sich in der Zwischengruppe nicht mehr so eindrucksvoll aus (- 2,3 Tage).

Histologie

Es läßt sich keine statistisch gesicherte Aussage machen, wie sich Zahl und Höhe von Krypten in Remissions- oder Exacerbationszuständen verändern. Zwischen den einzelnen Gruppen bestehen signifikante Unterschiede; es gibt aber keine generelle Tendenz, die diagnostisch zu verwerten wäre.

Zudem sind die Krypten ein sehr schwer zu beurteilendes Kriterium. Gerade im akuten Stadium einer Colitis, wenn der normale Gewebsaufbau zerstört ist und nur noch Reste unregelmäßig weit gestellter Krypten gefunden werden, gelingt es nur mit Mühe, einen objektiven Maßstab anzulegen. Die Entzündungsreaktion, das heißt die interstitielle Infiltration von Plasmazellen, lymphoiden Zellen und polynukleären Leukozyten, ist einfacher zu unterscheiden. Erwartungsgemäß ist sie in der Kontrollgruppe nicht oder nur in geringem Ausmaße vorhanden.

Die H.P.-, C.u.- und Zwischengruppe ist fast immer, in unterschiedlicher Ausprägung infiltriert, so daß sie zu einem wichtigen Diagnosekriterium wird.

Oehlert findet die lympho-plasmazelluläre Infiltration in 100 % seiner Fälle (19, S. 427).

Bemerkenswert ist die mildere Entzündung der H.P., die sich in signifikanter Weise von C.u.- und Zwischengruppe unterscheidet.

Hingewiesen soll in diesem Zusammenhang nochmals auf das methodische Vorgehen dieser Studie. Durch Einsenden von Stuhlproben konnte in jedem Fall das Vorliegen einer bakteriellen oder parasitären Infektion ausgeschlossen werden. Somit ist die H.P. als leichte Darmentzündung unbekannter Ursache zu deuten. Dies wird auch durch die weiteren untersuchten Kriterien bestätigt.

Die Lymphfollikel der Schleimhäute sind als Produzenten von Lymphozyten wichtige Organe des spezifischen Abwehrsystems. Sie enthalten B- und T-Lymphozyten, die sich im retikulären Bindegewebe lymphatischer Organe ansammeln oder aber frei im interstitiellen Bindegewebe auftreten. Die Ansammlung im lymphatischen Gewebe führt meist zu kugeligen Gebilden, den Lymphfollikeln.

Die Lymphozyten tragen zusammen mit den Plasmazellen die Hauptlast der immunologisch bedingten Abwehr. Daher dürfte ihre wichtigste Funktion die Freisetzung von Antikörpern im entzündeten Bereich sein.

Es verwundert daher nicht, daß in der Kontrollgruppe keine oder nur wenige dieser Follikel zu finden sind und diese, wenn vorhanden, auch nicht konfluieren. Doch auch die H.P.-Gruppe zeigt weniger Entzündungsgeschehen und damit signifikant weniger Lymphfollikel als C.u.- oder Zwischengruppe. Das vermehrte Zusammenfließen von Follikeln in der Zwi.- verglichen mit der C.u.-Gruppe deutet einen wahrscheinlich noch aktiveren Entzündungsvorgang an.

Korelitz und Sammers (nach 19, S. 426) äußern die Ansicht, daß bei einer endoskopisch nachweisbaren C.u. immer konfluierende Veränderungen nachweisbar sind.

Bei schweren oder fortgeschrittenen Krankheitsstadien sammeln sich polymorphkernige Leukozyten in den Krypten an und bilden die sogenannten Kryptenabszesse. Für Korelitz und Sammers (nach 19, S. 426 f) sind sie die einzig statistisch gesicherte Veränderung, die bei der C.u. häufiger als bei allen anderen entzündlichen Darmerkrankungen auftritt.

Motteb (1971) sieht in der sogenannten "Kryptitis" und in den Kryptenabszessen nicht nur die initiale und prinzipielle, sondern auch die pathognomische Läsion der C.u. (Zitat n. 5, S. 448).

Vielen zustimmenden Meinungen steht die Auffassung entgegen, daß die Kryptenabszesse keineswegs spezifisch für die C.u. seien (5, S. 448).

In unserer Untersuchung unterscheiden sich erwartungsgemäß Kontroll- und die restlichen Gruppen, sowie H.P. von C.u.

Diese Unterschiede beschränken sich nicht nur auf die eigentlichen Kryptenabszesse, sondern sind auch für das weitere Fortschreiten der Erkrankung nachweisbar. Kann nämlich die Zerstörung der Dickdarmschleimhaut nicht gebremst werden, schreitet die Entzündung von den in den Krypten angesammelten polynukleären Leukozyten weiter. Sie erzeugen Druck auf das Kryptenepithel, so daß dieses atrophisch oder sogar nekrotisch wird. Der Ausdruck dieser

Epithelschädigung ist das Auftreten von Erosionen; brechen die Abszesse nach außen durch, spricht man von Ulcerationen. Die Reduktion von Becherzellen ist in der Literatur vielfach beschrieben. So findet z.B. Oehlert in allen Fällen eine auffallende Verringerung der Zahl der Becherzellen (19, S. 426) oder Doerr, daß der Gehalt an Becherzellen stark reduziert ist (5, S. 470). Diese Aussagen finden sich in unseren Untersuchungen bestätigt.

Ist in der KG kein Rückgang der Becherzellen zu verzeichnen, so sind doch bereits in der H.P.-Gruppe schwere Reduktionen feststellbar; die in der C.u.- und Zwischengruppe eine weitere Verminderung erfahren.

Interessant ist, daß auch die Remissionsstadien der Darm-entzündungen zum Teil noch eine Reduktion von Becherzellen aufweisen. Dies, zusammen mit ähnlichen Befunden bei den Entzündungszeichen, deutet auf ein Weiterschwelen oder verzögerte Abheilung der Erkrankung hin.

Die Verringerung der Zahl der Becherzellen innerhalb der regenerativisch aktiven krypten (19) geht neben der Schwere der Erkrankung auch mit der Dauer der Krankheit einher (Abb. 10).

Als weiteres wichtiges Diagnostikum nennt Oehlert die Infiltration mit eosinophilen Granulozyten, die er bei 98,9 % der Fälle bei akuter C.u. findet (19, S. 427).

Auch im Untersuchungsgut dieser Studie findet sich im akuten Stadium eine erhöhte Eosinophilenzahl. Der Unterschied zwischen Ausbruch und Remission drückt sich aber nur in den Zahlen der C.u. signifikant aus, die anderen Gruppen differieren nicht so stark.

Weder die H.P.- noch die Zwischengruppe zeigen eine vermehrte, Ansammlung dieser Zellen, deren Funktion bis heute weitgehend unbekannt ist. Ihr Auftreten bei Entzündungen läßt an ein Mitwirken bei der Antigen - Antikörper-Reaktion denken; dazu wird eine Transportfunktion für Fremdmaterial diskutiert (256, S. 120).

Das signifikante Anwachsen der Eosinophilenzahlen, das hier nur bei der C.u.-Gruppe gefunden wurde, glaubten Heatley und James zur Vorhersage der Prognose einer H.P. nutzen zu können (9).

Bei unserer H.P.-Gruppe änderten sich die ohnehin geringen Zahlen kaum.

Auch der Versuch, durch Beziehen der Anzahl von Remissionen bzw. Exacerbationen auf die Eosinophilenzahl, ihre Aussage, daß eine große Anzahl eosinophiler Granulozyten während der aktiven Erkrankung, einen guten Verlauf verspricht, nachzuvollziehen, mißlang. Es konnte keine signifikante Beeinflussung der Häufigkeit von Remissionen und Exacerbationen durch die Eosinophilenzahl festgestellt werden.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild:

Die H.P.-Gruppe verhält sich, mit Ausnahme von besonderen Belastungssituationen wie die Kontrollgruppe. Die erklärt sich mit den geringen Beschwerden und der relativ kurzen Behandlungsdauer, die keine Änderung von Lebensgewohnheiten erzwingt.

Histologisch ist sie deutlich von der C.u. abzugrenzen.

Die geringen Schleimhautschäden und die milde Entzündung sind, neben anderem, mehr wie zufällig.

Warum sich das Remissionsstadium der H.P.- deutlich von der Kontrollgruppe abhebt, kann darin begründet sein, daß nach einer akuten Entzündung die Abklingphase zu früh als klinisch ausgeheilt betrachtet wird. Der symptomfreie Patient erscheint nicht mehr in der Praxis, so daß der Abschluß dieser Frage, nämlich eine Biopsie nach längerem symptomfreien Intervall, versagt bleibt.

Die Ergebnisse, die von der H.P.-Gruppe gewonnen wurden, können zum Teil in eine Reihe mit denen gestellt werden, die Lennard - Jones bereits 1962 publizierte (16). Auch J. H. Folley wird in seinen Aussagen bestätigt (8).

Ähnlich wie bei ihm finden sich die scharfe Entzündungsbegrenzung auf das Rektum, die milden Exacerbationen mit bald nachfolgenden Remissionen und die relativ kurze Erkrankungsdauer.

Die H.P. scheint eine belastungsabhängige Erscheinung zu sein, die zumeist ausheilen kann, und nicht als Vorstufe oder Teil einer Colitis ulcerosa zu gelten hat.

Die Beobachtung von Korelitz in seinem Bericht zur Therapie entzündlicher Darmerkrankungen (13), daß sich die H.P.-Patienten in zwei therapeutische Gruppen aufspalten lassen, leitet über zum zweiten Ergebnis dieser Studie: Die Aufspaltung einer chronisch erkrankten Zwischengruppe.

Diese Patienten wurden im Untersuchungszeitraum immer wieder rektoskopierte und regelmäßig bis zum Coecum coloscopierte.

Dabei fand sich nichts, außer einer sich hartnäckig im Rektum "festgebissenen" Entzündung.

Nachdem in der Anamnese belegt ist, daß jeder dieser Patienten eine weiter oralwärts gelegene C.u. hatte, scheint es sich bei dieser Gruppe um eine C.u. zu handeln, die sich ins Rektum zurückgezogen hat und dort chronische Beschwerden schafft.

Daß es sich dabei um keine H.P. handelt, machen die vielen signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen deutlich.

Die gravierenden Entzündungszeichen, die ausgeprägten Schleimhautschäden mit zum Teil deutlichem Verlust der Becherzellen, lassen diese Gruppe eher in die Colitisgruppe einreihen.

Obwohl sich auch zu dieser Differenzen herauskristallisieren, findet sich dort dasselbe schwere Krankheitsgefühl, die immer wiederkehrenden akuten Schübe und der lange Verlauf, der therapeutisch kaum zu beeinflussen ist. Vielleicht ist diese Zwischengruppe der Kreis von H.P.-Patienten, die Korelitz vergeblich mit Azulfidine zu behandeln versucht hat, der "chronische Typ", von dem er spekuliert, daß er resistent gegenüber jeder Form von Therapiemitteln sei (13, S. 338).

Wie und wo man letztlich die gefundene Zwischengruppe einordnet, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Es ist sicher nicht sinnvoll, weitere Synonyme und Bezeichnungen zu ersinnen, wenn daraus nicht gleichzeitig therapeutische Fortschritte erwachsen.

Letztlich ist den Patienten nicht mit schönen Namen für ihre Krankheit, sondern nur mit adäquater Behandlung gedient.

Denn wie die einzelnen Untergruppen der C.u. bezeichnet wurden und werden, sie können nicht darüber hinweg täuschen, daß die kausale Pathogenese immer noch gänzlich unbekannt ist und daher jede Therapie nur eine symptomatische sein kann.

Diese Therapie gilt es hinsichtlich einer bestehenden "Zwischengruppe" und einer als eigenständig erkannten Haemorrhagischen Proktitis zu modifizieren.

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war, herauszufinden, ob die haemorrhagische Proctitis eine eigenständige Erkrankung darstellt oder eine Unterform der Colitis ulcerosa ist. Zu diesem Zweck wurden Rectumbiopsien von Patienten mit haemorrhagischer Proctitis, Colitis ulcerosa und von Patienten ohne entzündliche Darmerkrankung histologisch und morphometrisch ausgewertet und die Ergebnisse gegenübergestellt.

Gleichzeitig wurde an Hand einer Fragebogen-Aktion bei allen untersuchten Patienten anamnestische Daten sowie Angaben über Lebens- und Ernährungsgewohnheiten gesammelt.

Hierbei konnte herausgefunden werden, daß sich unter dem klinischen und morphologischen Bild der haemorrhagischen Proctitis 2 Erkrankungen verbergen. Die eine Gruppe der haemorrhagischen Proctitis ist gekennzeichnet durch geringere morphologische Veränderungen, einem milderen und kürzeren sowie meist einmaligem Verlauf. Die andere Gruppe zeichnet sich aus durch rezidivierende Verläufe, ausgeprägtere morphologische Veränderungen sowie durch ein psychosoziales Verhalten, das den Patienten der Colitis ulcerosa-Gruppe entspricht. Sämtliche Patienten dieser haemorrhagischen Proctitis-Gruppe wiesen in der Anamnese eine meist vor längerer Zeit abgelaufene Colitis ulcerosa auf.

Die haemorrhagische Proctitis kann demnach ganz klar unterteilt werden in eine wahrscheinlich eigenständige, harmlose, nicht rezidivierende Erkrankung des Proctons und in eine Form, die eine Manifestation einer Colitis ulcerosa im Procton ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Acheson, Neffzger (1963) : Ulcerative colitis in the
United States Army in 1944
Epidemiology comparisons between patients and controls
Gastroenterology, 44, 7
- 2) Arend P, Martini G. Die Colitis ulcerosa (Ätiologie,
Klinik und Therapie)
Der Internist 8/1968 S. 329 - 334
- 3) Bargen J.A. Chronic ulcerative colitis. A lifelong
study.
Ch. G. Thomas Springfield, 1969
- 4) Cady e. al (1967) Significance of laktose deficit
in ulcerative colitis
Journal of Laboratory and Clinical
Medicine 70, S. 279 - 286
- 5) Doerr u.a.: Spezielle Pathologie
- 6) Eder, Gedigk Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
30. Auflage Springer-Verlag 1977
- 7) Engel Emotional factors in gastrointestinal illness;
Übersetzung in Uexcul: lehrbuch der Psychoso-
matischen Medizin (1978)
U&S München, S. 649 - 656
- 8) Jarret H. Folley Ulcerative Proctitis
The New England Journal of Medicine
No 24, 1970, S. 1362 ff
- 9) Heatley R.V, James PD. Eosinophils in rectal mucosa
Gut 1978, 20, 787 - 791

- 10) Heatley, Calcraft, Rhodes, Owen, Evans
Disodium Cromoglycate in the treatment of
chronic proctitis
Gut, 1975, 16, 559 - 563
- 11) Hightower N.C. e.al Chronic ulcerative colitis
II. Complications
Americ. J. dig. Dis 3 (1958) 861
- 12) Jewell & Truelove (1972) Circulating antibodies to
cow milk proteins in ulcerative colitis
Gut, 13, 796 - 801
- 13) Burton Korelitz Therapy of Inflammatory Bowel Disease, Including Use of Immunosuppressive Agents, Clinics in Gastroenterology
Vol. 9, No 2, May 1980, S. 346
- 14) Krauspe, Müller-Wieland, Stelzner (Hrsg)
Colitis ulcerosa und Granulomatosa
U&S München, 1972
- 15) Kühn, Nägele Colitis ulcerosa Ergebnisse
Med. Kinderheilkunde 25 (1967), 165
- 16) Lennard-Jones e.al Observations on idiopathic proctitis
Gut, 1962, 3, 201 f
- 17) Maratka Z., J. Kudrmann Segmental Colitis and classification
Bibl. gastroent. (Basel) 9 (1970) 73
- 18) Mendeloff Albert The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease
Clinics in Gastroenterology
Vol. 9, No 2, May 1980, S. 266

- 19) Oehlert, W. Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes
F.K. Schattauer Verlag, 1978
S. 419 - 420, 427
- 20) Powell - Tuek e.al The Prognosis of Idiopathic Proctitis
Scand. J. Gastroent. 1977, 12, 727 - 732
- 21) Rosekrans, Meijer, v.d. Wal, Lindemann
Allergic Proctitis, a clinical and immunopathological entity
Gut, Vol 21, 1980, S. 1017 - 1023
- 22) Sachar, Anslander, Walfish Aetiological Theories of
Inflammatory Bowel Disease
Clinics of Gastroent;
W.B. Samiders Company
Vol. 9, No 2, May 1980 S. 231 ff
- 23) Sloan, W.B. e.al Life histories of patients with chronic
ulcerative colitis: A review of 2000 cases
Gastroenterology 19 (1950) 25
- 25) Truelove S.C. (1961) Ulcerative colitis provoked by milk
Brit. Med. Journal S. 154 - 160

LEBENS LAUF

Staudacher Rudolf, geb.am 18.4.1953 in Freising

Eltern:

Vater: Staudacher Rudolf, geb. 4.11.1916 Techn.Angestellter, jetzt Rentner

Mutter: Staudacher Anna, geb.22.9. 1916 Hausfrau

Ausbildung:

1959 Volksschule St. Georg Freising

1963 Domgymnasium Freising

1965 Camerloher-Gymnasium Freising

1973Abitur

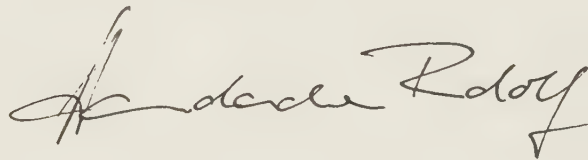
1973 Studium der Agrarwissenschaften(TU-München'Weißenstephan)

1977 Freiwilliges Soziales Jahr am Krankenhaus Freising(Anästhesie)

1978 Beginn des Medizinstudiums an der LMU München

1983 Beginn des Praktischen Jahres(Wahlfach:Neurologie)

1984 III.Staatsexamen und Approbation(Mai), Promotion(Juni)

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rudolf Staudacher', written in a cursive style.





